



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

NEOPLASIAS DOS DÍGITOS EM CÃES

Filipe Lalanda Madruga

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira  
Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís  
Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2011

LISBOA





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

NEOPLASIAS DOS DÍGITOS EM CÃES

Filipe Lalandá Madruga

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira  
Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís  
Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2011

LISBOA



*Audaces fortuna iuvat*



## **Agradecimentos**

Ao Professor Sales Luís, por ter partilhado os seus conhecimentos e experiência profissional, mas sobretudo pelo seu altruísmo, dedicação e paciência.

À Dra. Ana Paula Carvalho, pelo seu empenho na transmissão de conhecimentos e experiências, pela sua paciência e pelos bons momentos de convívio.

Às auxiliares Anabela e Olinda, por me terem ajudado e ensinado em tantos momentos de dúvida e insegurança, bem como por me terem proporcionado tantos momentos de boa disposição.

A todo o departamento de Anatomia Patológica, sobretudo à Professora Conceição Peleteiro, pela possibilidade de realizar o estudo que aqui apresento e pela disponibilidade sempre presente em ajudar-me.

Aos meus pais, porque esta vitória é tanto minha quanto vossa. Obrigado pelo vosso apoio, empenho e dedicação incansável e incondicional.

Aos meus avós e aos meus tios, por todos os valores que me ensinaram.

A todos aqueles que continuam a caminhar a meu lado.





## Resumo

### Neoplasias dos dígitos em cães

Os dígitos podem ser alvo de alterações neoplásicas, benignas e malignas, e de alterações inflamatórias. As neoplasias digitais primárias são pouco comuns no cão. A neoplasia digital mais comum é o carcinoma espinocelular, seguindo-se o melanoma. Outros tumores que podem afectar o dígito são o osteossarcoma, mastocitoma, sarcomas de tecidos moles (fibrossarcomas, neurofibrossarcomas), histiocitoma, hemangioma, fibroma, entre outros.

Num estudo retrospectivo efectuado no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, entre 2008 e 2010 foram registados 39 casos de neoplasias digitais, dos quais 38,5% representavam carcinomas espinocelulares. Outros diagnósticos obtidos foram o melanoma (23%), hemangiopericitoma (12,8%), histiocitoma (10,2%), mastocitoma (5,1%), hemangiossarcoma (2,6%), osteossarcoma (2,6%) e fibroma (2,6%).

Os sinais clínicos das lesões digitais são semelhantes independentemente da natureza do processo neoplásico presente. As manifestações clínicas mais comuns são a presença de uma massa visível e/ou claudicação. É frequente existir ulceração dessa massa e alterações da unha (fractura, por exemplo). Em alguns casos, a fractura da unha precede o aparecimento de uma massa digital. Devido ao facto de estes tumores infectarem secundariamente, poderão inicialmente ser mal diagnosticados como paroníquia crónica ou osteomielite. Os tumores digitais causam normalmente lise óssea do dígito afectado.

O diagnóstico é fornecido com base na histopatologia. Poder-se-á recorrer a métodos radiográficos para avaliação da lesão digital e para despiste de eventual metastização do processo neoplásico digital.

O tratamento de eleição para as neoplasias digitais consiste na amputação do dígito, contribuindo igualmente para o diagnóstico, uma vez que se obtém uma amostra biológica que será submetida a análise histopatológica. Os métodos terapêuticos complementares incluem a quimioterapia e a amputação de membro, mas estas opções estão reservadas a situações de recorrência ou metastização, sobretudo se há evidências de reacção ganglionar regional.

**Palavras-chave:** dígito, neoplasia, canídeos, prevalência, terapêutica.



## **Abstract**

### **Canine digital tumors**

The digits can be the target of neoplastic changes, benign and malignant, and of inflammatory changes. Primary subungueal tumors are rare in the dog. Squamous cell carcinoma is the most frequent digital neoplasm, followed by melanoma. Other tumors that might affect the digit are osteosarcoma, mast cell tumor, various soft tissue sarcomas (fibrosarcomas, neurofibrosarcomas), histiocytoma, hemangioma, fibroma, and others.

A study conducted at Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, between 2008 and 2010 were recorded 39 cases of digital neoplasms, of which 38,5% were squamous cell carcinomas. Other diagnoses included melanoma (23%), hemangiopericytoma (12,8%), histiocytoma (10,2%), mast cell tumor (5,1%), hemangiosarcoma (2,6%), osteosarcoma (2,6%) and fibroma (2,6%). The clinical signs of digital injuries are similar regardless the nature of neoplastic process. Typical presenting signs in dogs with subungual tumors include the presence of a mass and/or lameness. There is often ulceration of the digital mass and nail changes (fracture, for example). In some cases, nail's fracture precedes the emergence of a digital mass. Due to the fact that these tumors secondarily infect, they might be initially misdiagnosed as chronic paronychia and osteomyelitis. Digital tumors commonly cause bone lysis of the affected digit. The diagnosis is provided based on histopathology. It's possible to accomplish radiographic methods for assessment of digital lesion and to screen possible metastasis of the digital neoplastic process.

The treatment of choice for digital neoplasms is surgical amputation, also contributing to the diagnosis, once you get a biological sample to be subjected to histopathological analysis. Complementary treatment methods include chemotherapy and limb amputation, but these options are reserved for cases of recurrence or metastasis, especially if there is evidence of regional lymph node reaction.

**Keywords:** digit, tumor, canine, prevalence, treatment.



## Índice

---

Agradecimentos .....	i
Resumo.....	iii
Abstract.....	v
Índice .....	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Gráficos .....	x
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Abreviaturas.....	xii
Capítulo I – Introdução.....	1
Capítulo II – Estágio curricular .....	2
1. Instituto Veterinário do Parque (IVP) .....	2
2. Actividades desenvolvidas e casuística.....	2
Capítulo III – Revisão bibliográfica de algumas neoplasias dos dígitos em cães .....	7
1. Introdução .....	7
2. Revisão bibliográfica de algumas neoplasias dos dígitos em cães.....	9
2.1. Carcinoma espinocelular (ou Carcinoma de Células Escamosas) .....	9
2.1.1. CEC subungueal .....	13
2.2. Melanoma.....	15
2.2.1. Melanoma subungueal .....	23
2.3. Hemangiopericitoma.....	25
2.4. Histiocitoma .....	29
2.5. Mastocitoma .....	32
2.6. Hemangiossarcoma cutâneo .....	41
2.7. Osteossarcoma .....	46
2.8. Fibroma .....	54
Capítulo IV – Estudo retrospectivo das diferentes neoplasias digitais.....	56
1. Objectivos .....	56

2. Materiais e Métodos .....	56
3. Limitações ao estudo .....	56
4. Resultados .....	57
5. Discussão.....	61
Capítulo V – Casos clínicos registados no IVP .....	65
1. Objectivos .....	65
2. Materiais e métodos .....	65
3. Resultados .....	67
4. Apresentação de 3 casos clínicos registados no IVP .....	69
4.1. Caso clínico 1 – “Golias” .....	69
4.2. Caso clínico 2 – “Muffy” .....	70
4.3. Caso clínico 3 – “Laura” .....	72
5. Discussão.....	76
Capítulo VI – Conclusão .....	81
Bibliografia .....	83
Anexos.....	91
Anexo I – Dados utilizados para a elaboração do estudo retrospectivo das diferentes neoplasias digitais. ....	91

## Lista de Figuras

Figura 1 – Pérolas de queratina típicas do CEC (HE, 40x) (A), com pormenorização da sua morfologia (HE, 100x) (B). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].	11
Figura 2 - Aspecto macroscópico de um CEC subungueal. Fonte: Veterinary Society of Surgical Oncology.	13
Figura 3 – Aspecto radiográfico da destruição da 3ª falange do dígito V devido à presença de um CEC subungueal (adaptado de: Burk & Feeney, 2003).	14
Figura 4 – Melanoma digital apresentando dispersão de pigmento (HE, 100x). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].	18
Figura 5 – Padrão perivascular espiralado típico do hemangiopericitoma (HE, 100x). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].	27
Figura 6 – Epiderme e derme preenchidas por histiócitos (HE, 100x) (A), com pormenorização (HE, 400x) (B). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].	31
Figura 7 – Presença abundante de mastócitos dispersos pela epiderme e pela derme (HE, 40x) (A), com evidência da presença de mastócitos na derme (HE, 100x) (B). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].	35
Figura 8 – OS digital (HE, 40x) (A), com evidenciação da proliferação neoplásica (HE, 100x) (B). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].	50
Figura 9 – Amputação de um dígito num animal adulto (adaptado de Johnson & Dunning, 2005).	66

## Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição, em %, das consultas assistidas por espécie.....	2
Gráfico 2 – Distribuição, por sexo e em %, dos canídeos e felídeos observados durante o estágio curricular (n=750). ....	3
Gráfico 3 – Intervalos de idade, em anos, dos canídeos e felídeos assistidos em consulta. ..	3
Gráfico 4 – Tipo de consultas, em %, assistidas durante o estágio no IVP. ....	4
Gráfico 5 – Distribuição das áreas de especialidade, por espécie (n=831). ....	5
Gráfico 6 – Distribuição, em %, dos diferentes tipos de cirurgia (n=110).....	6
Gráfico 7 – Frequência relativa, em %, das neoplasias digitais identificadas (n=39). ....	58
Gráfico 8 – Frequência relativa, em %, dos dígitos afectados neoplasicamente (n=27). ....	59



## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Exames auxiliares de diagnóstico, por espécie (n=525). .....	5
Tabela 2 – Diagnósticos diferenciais para lesões que afectam os dígitos em cães. Adaptado de: Northrup & Gieger, 2010. ....	7
Tabela 3 - Estádios clínicos (TNM) de tumores digitais caninos. Fonte: Henry et al. (2005). .	8
Tabela 4 – Factores genéticos e moleculares envolvidos nos tumores melanocíticos. Adaptado de Vail & Withrow, 2007 e Koenig et al., 2002. ....	15
Tabela 5 – Factores de prognóstico do melanoma cutâneo e digital. Fonte: Smedley et al., 2011. ....	22
Tabela 6 – Significado dos factores de prognóstico do melanoma consoante a sua localização. Fonte: Smedley et al., 2011.....	24
Tabela 7 – Factores genéticos/moleculares associados ao OS. Fonte: Dernell et al., 2007.	47
Tabela 8 – Frequência relativa e absoluta das diferentes neoplasias digitais registadas. ....	57
Tabela 9 – Frequência absoluta e relativa dos membros afectados por neoplasias digitais.	59
Tabela 10 – Frequência absoluta de cada neoplasia digital em função do membro afectado. ....	59
Tabela 11 – N.º de neoplasias digitais registadas em função do diagnóstico.....	60
Tabela 12 – Prevalência, em %, das diversas neoplasias digitais segundo diferentes estudos.....	63
Tabela 13 – Características da amostra em estudo (n=7). ....	67
Tabela 14 – Sinais clínicos exibidos e tratamento efectuado pela amostra em estudo (n=7). ....	68
Tabela 15 – Resultado das análises pré-cirúrgicas realizadas ao Muffy. ....	71

## Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AgNORs	Argyrophilic nucleolar organiser regions
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
ARN	Ácido ribonucleico
CEC	Carcinoma Espinocelular
CMG-3G5	Cell membrane ganglioside 3G5
FMV-UTL	Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa
IV	Intravenoso
IVP	Instituto Veterinário do Parque
MAD	Membro anterior direito
MAE	Membro anterior esquerdo
MPD	Membro posterior direito
MPE	Membro posterior esquerdo
mARN	Ácido ribonucleico mensageiro
OS	Osteossarcoma
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
Pgp	Glicoproteína P
PO	<i>Per Os</i>
rARN	Ácido ribonucleico ribossomal
TBBNP	Tumor benigno da bainha dos nervos periféricos
UV	Ultravioleta
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFC	Vascular endothelial growth factor C
VEGFR	VEGF receptors

## Capítulo I – Introdução

---

A presente dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária é resultado do estágio curricular de 6 meses realizado no Instituto Veterinário do Parque (IVP).

A escolha da área de medicina interna e cirurgia de pequenos animais surge como resultado da preferência por esta particular área de intervenção médico-veterinária, sobretudo pela sua complexidade e exigência de articulação de conhecimentos de diversas áreas das ciências veterinárias. É, na verdade, uma consequência natural pelo gosto desenvolvido pelo autor nesta área ao longo do seu percurso académico.

A opção pela orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís deve-se à reconhecida qualidade e competência médica e, sobretudo, pelas suas excelentes qualidades humanas e enquanto pedagogo. Deste modo, sendo um profissional de referência na área de medicina interna e cirurgia de pequenos animais, foi possível conjugar o interesse e gosto por esta área com uma oportunidade de estagiar numa clínica que oferece uma casuística muito variada e sob a orientação de um profissional experiente.

A escolha pelo tema “Neoplasias dos dígitos em canídeos” surgiu por sugestão do Prof. Dr. Sales Luís, uma vez que se registou, durante o estágio curricular do autor, um número elevado de casos. Assim, adicionalmente à existência de um número de casos que permitisse documentar devidamente este tema, foi possível adquirir novos conhecimentos, sobretudo na área de oncologia. Para além de tudo isto, o tema em causa ainda está considerado pouco explorado cientificamente, pelo que se abriu uma oportunidade de contribuir para este estudo.

Os objectivos desta dissertação são: identificar as diferentes neoplasias digitais presentes em canídeos e determinar as suas prevalências, caracterizar clinicamente as diversas neoplasias digitais, e descrever e sistematizar a abordagem clínica perante os casos clínicos registados durante o estágio curricular.

A presente dissertação é composta por 4 partes distintas. A primeira constitui uma breve descrição da casuística e das actividades desenvolvidas durante o estágio curricular. A segunda parte consiste na revisão bibliográfica de algumas neoplasias digitais de maior relevância. A terceira parte corresponde à apresentação dos resultados de um estudo realizado no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, tendo como objectivo a identificação e determinação da prevalência das diferentes neoplasias digitais. A quarta e última parte corresponde à discussão de vários casos clínicos decorrentes do estágio curricular efectuado.

## Capítulo II – Estágio curricular

O estágio curricular foi realizado no IVP, situado na Rua Castilho, n.º 61, Cave Esquerda, Lisboa, e teve a duração de 6 meses, decorridos entre 6 de Setembro de 2010 e 5 de Março de 2011.

O estágio curricular teve a orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís.

### 1. Instituto Veterinário do Parque (IVP)

O IVP tem como director clínico o Professor Doutor José Paulo Sales Luís. O corpo clínico incorpora também a Dra. Ana Paula de Carvalho. A equipa do IVP completa-se com 2 auxiliares, a D. Anabela e a D. Olinda.

O horário de funcionamento está compreendido entre as 11 horas e as 13 horas e entre as 15 horas e as 20 horas, durante os dias úteis, e entre as 10 horas e as 13 horas, ao sábado. O IVP encerra, nos dias úteis, das 13 horas às 15 horas, período durante o qual são efectuadas as intervenções cirúrgicas.

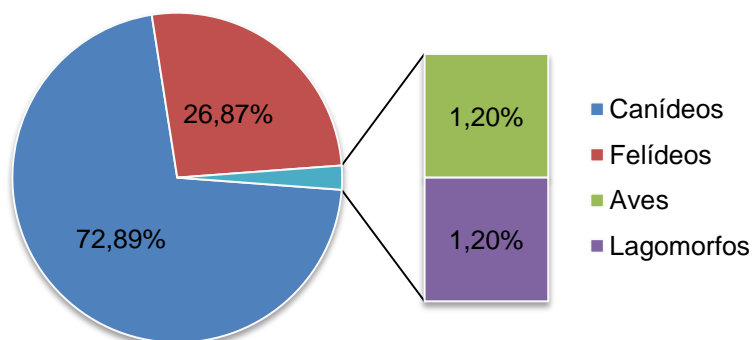
O espaço físico do IVP é constituído por 2 salas de espera, uma consultório com serviço de ecocardiografia e ecografia abdominal, uma sala de tratamentos e electrocardiografia, uma sala de cirurgia, uma divisão de internamento, em regime de ambulatório, e de recobro, e uma sala de banhos e tosquiagens. As amostras biológicas (sangue, urina e análises histopatológicas) são enviadas para análise em laboratórios externos.

O IVP funciona como clínica de referência na área de ecocardiografia e ecografia abdominal, cardiologia e cirurgia de tecidos moles, recebendo animais da zona da Grande Lisboa e de todo o país.

### 2. Actividades desenvolvidas e casuística

O IVP está especialmente vocacionado para a clínica e cirurgia de canídeos e felídeos. Pontualmente, foram assistidos novos animais de companhia.

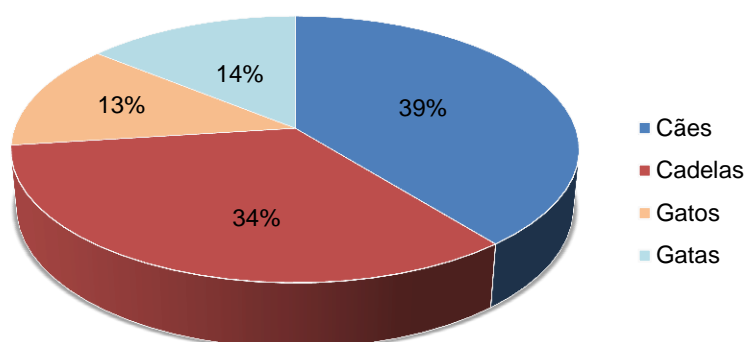
Gráfico 1 – Distribuição, em %, das consultas assistidas por espécie.



Durante o período de estágio, foi possível assistir a 831 consultas, das quais 605 (72, 89%) corresponderam a canídeos, 223 (26,87%) corresponderam a felídeos, e apenas se verificaram 2 consultas a novos animais de companhia, 1 (1,2%) referente a aves e outra referente a lagomorfos (Gráfico 1).

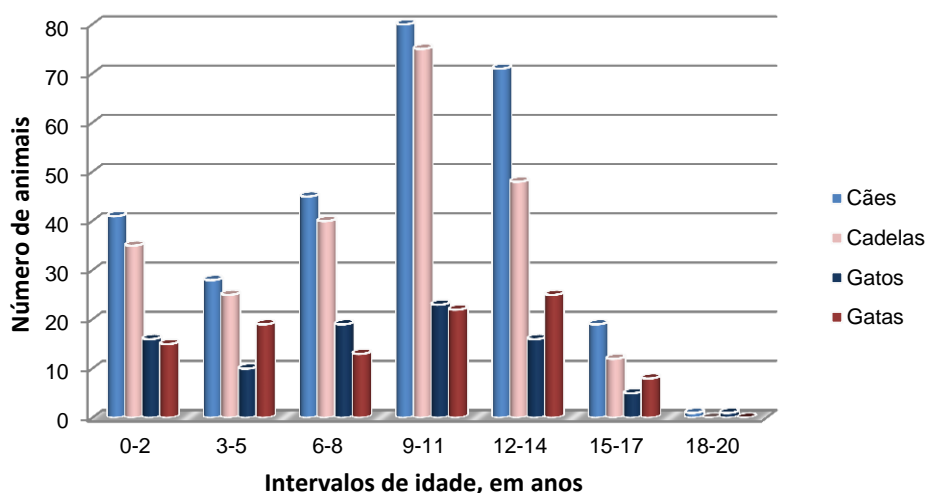
Tantos nos canídeos como nos felídeos, houve uma ligeira predominância dos pacientes do sexo masculino, representando 52% (n=391) da população analisada (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Distribuição, por sexo e em %, dos canídeos e felídeos observados durante o estágio curricular (n=750).



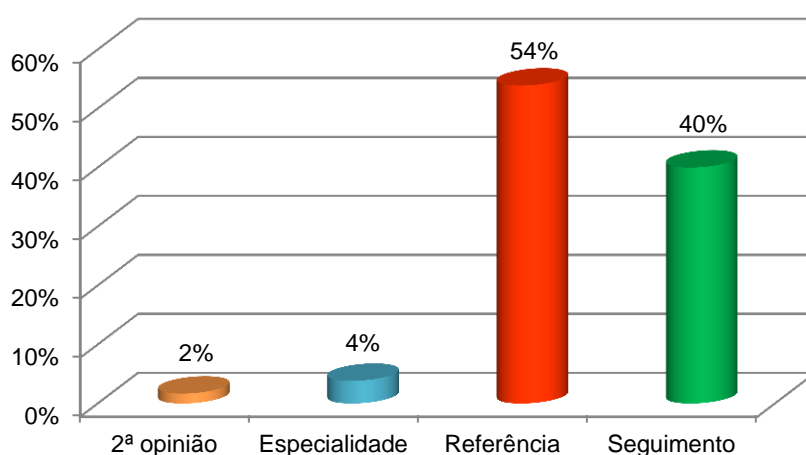
A média de idades dos pacientes assistidos durante o estágio foi de 8,42 anos, correspondendo à mesma média de idades dos canídeos e dos felídeos. A moda correspondeu a 10 anos de idade. A idade mínima foi de 1 mês, nos canídeos e felídeos, e a idade máxima registada em ambas as espécies foi de 18 anos. A grande maioria dos animais observados em consulta situa-se entre os 9 e os 11 anos de idade, tanto em canídeos como em felídeos.

Gráfico 3 – Intervalos de idade, em anos, dos canídeos e felídeos assistidos em consulta.



Durante o estágio curricular no IVP, foi possível assistir a diversos tipos de consulta: consultas de referência, de seguimento, de especialidade e de 2ª opinião. Consideraram-se como consultas de referência todas as consultas referenciadas por outros colegas e por outras clínicas, e todas as consultas de pessoas que recorrem à clínica para um dos seus serviços de referência, como a ecografia. As consultas de seguimento dizem respeito aos animais que são seguidos regularmente no IVP. Deste modo, o tipo de consulta mais frequente foi a consulta de referência, com 54% (n=448) das consultas assistidas, seguida da consulta de seguimento, com 40% (n=337) (Gráfico 4).

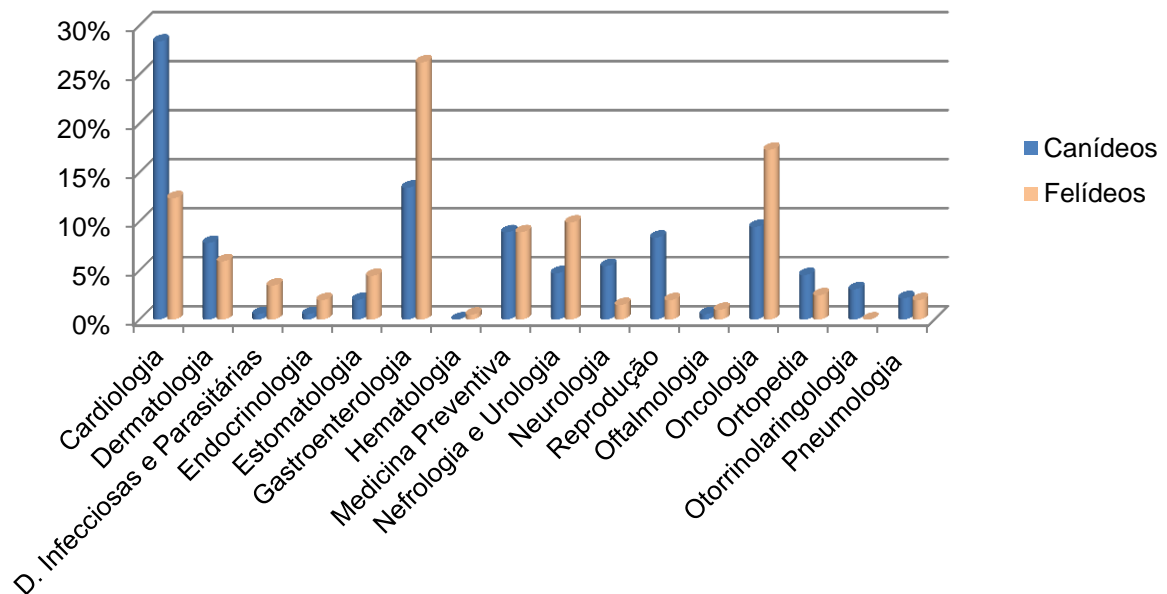
Gráfico 4 – Tipo de consultas, em %, assistidas durante o estágio no IVP.



Foi também possível assistir a consultas de diversas especialidades, nomeadamente cardiologia, dermatologia, doenças infecciosas e parasitárias, endocrinologia, estomatologia, gastroenterologia, hematologia, medicina preventiva, nefrologia e urologia, neurologia, reprodução, oftalmologia, oncologia, ortopedia, otorrinolaringologia e pneumologia. As especialidades mais frequentemente observadas em consulta foram a cardiologia (24%, n=180), gastroenterologia (17%, n=125) e oncologia (12%, n=88). A Medicina Preventiva, uma das principais áreas de actuação do Médico Veterinário, compreende acções como a vacinação, desparasitação, identificação electrónica, emissão de passaportes e conselhos sobre cuidados gerais. Este tipo de consulta correspondeu a 9% (n=67) do total das consultas observadas, sendo a 4ª especialidade mais frequente.

Quanto à distribuição das diversas áreas de especialidade por espécie, é possível verificar que nos canídeos as especialidades mais frequentes são a cardiologia, a gastroenterologia e a oncologia, seguida de perto pela reprodução; nos felídeos, as especialidades mais frequentes são a gastroenterologia, a oncologia e a cardiologia (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Distribuição das áreas de especialidade, por espécie (n=831).



O IVP disponibiliza diversos exames complementares, como a ecocardiografia, a ecografia abdominal, a ecografia oftálmica e a electrocardiografia. Foram realizadas, durante o estágio curricular, 203 ecografias cardíacas/torácicas e 262 ecografias abdominais/pélvicas. Por outro lado, foram apenas realizadas 2 ecografias oftálmicas e 58 electrocardiogramas. Nos canídeos, a ecografia abdominal/pélvica (n=179) suplantou ligeiramente a ecografia cardíaca/torácica (n=169), sucedendo o mesmo com os felídeos. As ecografias oftálmicas foram realizadas apenas nos canídeos e apenas 1 dos 58 electrocardiogramas foi realizado em felídeos (Tabela 1).

Tabela 1 – Exames auxiliares de diagnóstico, por espécie (n=525).

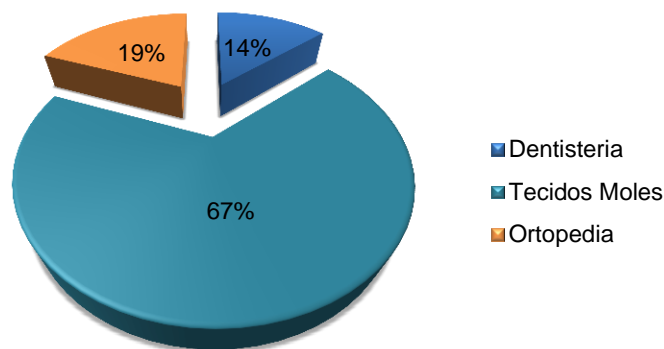
	Canídeos	Felídeos	Total
Ecografia Cardíaca/Torácica	169	34	203
Ecografia Abdominal/Pélvica	179	83	262
Electrocardiografia	57	1	58
Ecografia Oftálmica	2	0	2
Total	407	118	525

Ao longo do estágio no IVP, foi possível adquirir competências práticas e conhecimentos teóricos, através da assistência a consultas, recolha da anamnese e realização do exame físico, bem como pela participação em diversas actividades, como a preparação e administração de fármacos parenteralmente, preparação e administração de vacinas, recolha de sangue, realização de testes rápidos Witness e de exames complementares, como a electrocardiografia.

Durante os 6 meses de estágio no IVP, foi possível assistir a 110 cirurgias. Ainda que o IVP seja uma clínica de referência na área de tecidos moles, também se realizaram cirurgias ortopédicas e pequenas intervenções na área de dentisteria, como limpezas de boca e remoção de dentes. Ao longo do estágio, foi possível desempenhar as funções de anestesista, de circulante e de ajudante de cirurgião. Em termos de actividades desenvolvidas, houve a possibilidade de preparar e administrar anestésicos fixos e voláteis, preparar e administrar terapêutica pré-cirúrgica, de preparar o campo e material cirúrgico, realizar pequenas suturas cirúrgicas e de efectuar limpezas de boca e extracção de dentes. Adicionalmente, foi possível efectuar o seguimento dos pacientes pós-cirurgicamente através da execução de pensos, remoção de suturas e administração de fármacos.

A média de idade dos pacientes sujeitos a intervenção cirúrgica é idêntica nos canídeos e nos felídeos, sendo de 6,7 anos, tendo sido intervencionados animais entre os 4 meses e os 16 anos, ambos felídeos. Foi também efectuada uma orquiectomia num lagomorfo, sendo a única cirurgia efectuada a um novo animal de companhia. Em termos da distribuição dos diferentes tipos de cirurgia, 67% (n=74) corresponderam a cirurgia de tecidos moles, 19% (n=21) a cirurgias ortopédicas e 14% (n=15) corresponderam a intervenções na área da dentisteria.

Gráfico 6 – Distribuição, em %, dos diferentes tipos de cirurgia (n=110).





### 1. Introdução

Existem diversas neoplasias digitais. Não sendo possível efectuar a descrição de todas elas, muitas consideradas bastante raras nesta localização, foram seleccionadas apenas algumas neoplasias, tendo como base os resultados do estudo efectuado no Laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UTL (discutido no capítulo IV) e os casos clínicos registados no IVP (descritos no capítulo V).

Os tumores subungueais primários são raros nos cães. Constituem aproximadamente 12% de todas as alterações que ocorrem na unha e no leito ungueal, devendo ser levados em conta como diagnóstico diferencial para distúrbios que ocorram nesta localização anatómica em particular (Vail & Withrow, 2007). São, frequente e erradamente, diagnosticados como uma infecção do tecido subungueal (Vail & Withrow, 2007).

Tabela 2 – Diagnósticos diferenciais para lesões que afectam os dígitos em cães. Adaptado de: Northrup & Gieger, 2010.

Neoplasias Malignas
Carcinoma espinocelular (ou Carcinoma de células escamosas)
Melanoma
Mastocitoma
Osteossarcoma
Sarcoma das células redondas
Adenocarcinoma
Condrossarcoma
Tumor das células gigantes
Hemangiossarcoma
Plasmocitoma
Sarcoma indiferenciado
Linfoma
Neoplasias Benignas
Adenoma sebáceo
Histiocitoma
Queratoma
Hamartoma
Acantoma infundibular queratinizante
Plasmocitoma
Tricoblastoma
Epitelioma das células basais
Fibroma
Hemangioma
Papiloma invertido
Não neoplásicas
Quisto de inclusão epitelial
Displasia dos anexos cutâneos
Quisto folicular
Quisto das glândulas apócrinas
Calcinose circunscrita
Inflamação hiperplásica sebácea

Cerca de um terço a metade dos tumores subungueais nos cães são carcinomas espinocelulares (CEC), seguidos em frequência por melanomas, osteossarcomas, diversos sarcomas de tecidos moles (fibrossarcomas, neurofibrossarcomas) e mastocitomas (Vail &

Withrow, 2007). De uma forma geral, não parece existir predisposição r tica ou de sexo para o desenvolvimento de neoplasias digitais. Os possíveis diagnósticos diferenciais apresentam-se na Tabela 2.

Os cães de raças grandes com pelagem escura apresentam maior predisposição para o desenvolvimento deste tipo de tumores (Vail & Withrow, 2007). Os CEC estão bastante representados em raças como o Labrador retriever e Caniche, bem como em raças com pelagem escura, como o Schnauzer Gigante, Rottweiler, Retrievers de p lo curto e Dachshunds (Northrup & Gieger, 2010). Tem sido postulado que devido ao facto dos membros anteriores suportarem mais peso e estarem mais expostos a carcinog neos durante o acto de escavar, são um local de maior propensão (Northrup & Gieger, 2010).

As manifestações clínicas das lesões digitais são semelhantes independentemente de se tratar de um processo neoplásico maligno, benigno ou inflamatrio (Northrup & Gieger, 2010). A presença de uma massa visível e/ou claudicação são os sinais mais comuns (Northrup & Gieger, 2010). Esta massa frequentemente ulcera e, adicionalmente, pode-se verificar a fractura da própria unha ou esta apresentar-se fendida. Num estudo envolvendo 64 cães, cerca de 60% tinham lesões presentes nos membros anteriores, e a maioria destes tumores apresentavam uma dimensão superior a 5 cm, com invasão do músculo ou osso (Northrup & Gieger, 2010). Múltiplos dígitos podem estar envolvidos. A radiografia fornece igualmente informação de valor diagnóstico, uma vez que cerca de 75% dos tumores digitais primários resultam em lise óssea (Vail & Withrow, 2007). No caso de se suspeitar de um processo maligno ou se diversos dígitos estiverem envolvidos,   também aconselhável recorrer a radiografias torácicas para o despiste de eventuais metástases, mediante o tipo de tumor presente, ou outros exames complementares que permitam desp t -las (Vail & Withrow, 2007). Os processos benignos ou infecciosos (ex. pododermatite) também podem causar lise óssea, embora com muito menor frequência (Vail & Withrow, 2007). Os tumores subungueais são frequentemente infectados secundariamente e inicialmente mal diagnosticados como paroníquia cr nica ou osteomielite, por exemplo (Vail & Withrow, 2007). São geralmente processos que se arrastam no tempo.

Tabela 3 - Estadios clínicos (TNM) de tumores digitais caninos. Fonte: Henry et al. (2005).

T:	Tumor primário
T <sub>1</sub>	Tumor <2 cm, superficial ou exofítico
T <sub>2</sub>	Tumor de 2 – 5 cm, com invasão mínima
T <sub>3</sub>	Tumor com diâmetro máximo > 5 cm, ou com invasão do tecido subcutâneo
T <sub>4</sub>	Tumor invadindo outras estruturas como o músculo, osso ou cartilagem
N:	Linfonodos regionais
N <sub>0</sub>	Sem evidência de envolvimento dos linfonodos regionais
N <sub>1</sub>	Linfonodos ipsilaterais móveis
N <sub>2</sub>	Linfonodos bilaterais ou contralaterais móveis
N <sub>3</sub>	Linfonodos não móveis
	1) Células tumorais ausentes
	2) Células tumorais presentes
M:	Metástases
M <sub>0</sub>	Sem evidência de metástases
M <sub>1</sub>	Com evidência de metástases

O estadiamento clínico das neoplasias digitais caninas encontra-se descrito na Tabela 3.

## **2. Revisão bibliográfica de algumas neoplasias dos dígitos em cães**

### **2.1. Carcinoma espinocelular (ou Carcinoma de Células Escamosas)**

#### *Etiologia*

O CEC consiste num tumor maligno das células epidérmicas com graus variáveis de diferenciação dos queratinócitos (células escamosas) (Goldschmidt et al., 1998). Este tipo de neoplasia representa cerca de 5% dos tumores cutâneos em cães e cerca de 25-52% dos tumores digitais na mesma espécie (Vail & Withrow, 2007; Scott, Miller, Jr., & Griffin, 2001). É a segunda neoplasia cutânea mais frequente, após o mastocitoma (Gross, Ihrke, Walder & Affolter, 2005).

São frequentemente encontrados em animais com pele não pigmentada ou fracamente pigmentada, como resultado da exposição solar, sendo designado, neste caso, de CEC actínico (o CEC pode também ser precedido por queratose actínica); este tipo particular de neoplasia é, portanto, induzido pela radiação ultravioleta, que altera o ácido desoxirribonucleico (ADN) dos queratinócitos, causando gradualmente modificações epiteliais (Scott et al., 2001). Desta forma, o CEC surge com maior frequência em áreas geográficas onde existem longos períodos de sol (Scott et al., 2001). Contrariamente, o CEC subungueal tem maior prevalência em animais de pelagem escura. Nos humanos, o CEC está igualmente intimamente associado à radiação solar, podendo surgir também a partir de queimaduras por congelamento e radiação ionizante, de úlceras crónicas e a partir de um processo de osteomielite (Scott et al., 2001). Outras possíveis etiologias associadas aos humanos incluem a ingestão de arsénio e o contacto com carcinogénicos industriais, como o chumbo (Scott et al., 2001).

Há igualmente referência à possibilidade de uma associação com o papilomavirus, com consequente alteração de eventos genéticos e moleculares, e o surgimento de CEC (Vail & Withrow, 2007). Está descrito que as vacinas vivas autógenas para a papilomatose viral induziram esta neoplasia em alguns casos, 11 a 34 meses após a inoculação, no local de administração (Bregman, Hirth, Sundberg & Christensen, 1987; Scott et al., 2001). Adicionalmente, foi possível demonstrar a existência de antígenos virais até 50 % dos CEC em cães (Scott et al., 2001). A existência de um processo imunomediado é também apontada como possível causa de desenvolvimento deste tipo de neoplasia, podendo surgir a partir de lesões crónicas de Lúpus Eritematoso Discóide (Scott et al., 2001). O CEC pode também surgir a partir de quistos infundibulares múltiplos (Scott et al., 2001). Existe igualmente uma mutação associada ao gene de supressão tumoral p53 causada pela radiação UV, estando presente em 40% dos casos de CEC cutâneo canino, segundo

estudos imunohistoquímicos (Murakami, Tateyama, Rungsipipat, Uchida & Yamaguchi, 2000).

Embora o CEC possa ocorrer em animais jovens, a sua incidência é muito pequena em cachorros. No cão, a faixa etária com maior risco situa-se entre os 6 e os 10 anos, sendo que a média de idade dos animais afectados é de 9 anos (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Scott et al., 2001). Não existe predisposição de sexo (Scott et al., 2001).

As localizações cutâneas mais comuns para o CEC no cão são o leito ungueal, escroto, nariz, lábios, membros e ânus (Scott et al., 2001). Em cães com pele fracamente ou não pigmentada, ou com pouco pêlo, os tumores surgem em locais como o flanco e abdómen, com particular incidência nos Dálmatas, Beagles, American staffordshire terriers, Whippets e Bull terriers de pêlo branco (Vail & Withrow, 2007). A exposição ao sol é predisponente.

### *Sinais clínicos*

O seu aspecto macroscópico é variável, proliferativo, ulcerado, nodular ou crostoso, podendo ter carácter endofítico ou exofítico. Genericamente, pode apresentar-se sobre duas formas: lesões proliferativas ou lesões erosivas (Vail & Withrow, 2007). As lesões proliferativas podem variar desde placas firmes de cor vermelha a um aspecto tipo couve-flor que frequentemente ulceram e sangram facilmente (Vail & Withrow, 2007). A lesão erosiva inicia-se como uma lesão discreta, crostosa, que pode culminar numa úlcera profunda (Vail & Withrow, 2007). Do ponto de vista histológico, as lesões crostosas iniciais representam muitas vezes a existência de um carcinoma “in situ” ou pré-invasivo (Vail & Withrow, 2007). Os CEC são geralmente solitários, mas podem ser múltiplos no tronco de cães expostos frequentemente ao sol ou no leito ungueal de cães de raças grandes com pelagem escura (Scott et al., 2001). Existe normalmente uma progressão temporal de pequenas placas a lesões de maiores dimensões, ulceradas ou exofíticas (Vail & Withrow, 2007). Os tumores envolvendo a pele do flanco e do abdómen ventral são localmente invasivos e possuem um baixo potencial de metastização; contudo, podem existir lesões múltiplas no abdómen ventral, variando desde carcinoma “in situ” a CEC nodular e mais infiltrativo (Vail & Withrow, 2007).

Ainda que extremamente raro nos cães, está descrito a existência de CEC multicêntrico “in situ” (Scott et al., 2001).

### *Diagnóstico*

Radiograficamente, o CEC caracteriza-se por lise óssea do dígito afectado; no entanto, esta alteração não é patognomónica, uma vez que surge noutros processos neoplásicos.

Histologicamente, a maior parte dos casos de CEC consistem em ilhas, cordões e trabéculas de células epiteliais invasivas que quase sempre se encontram associadas à epiderme subjacente, na qual ocorre ruptura da zona da lâmina basal (Goldschmidt et al.,

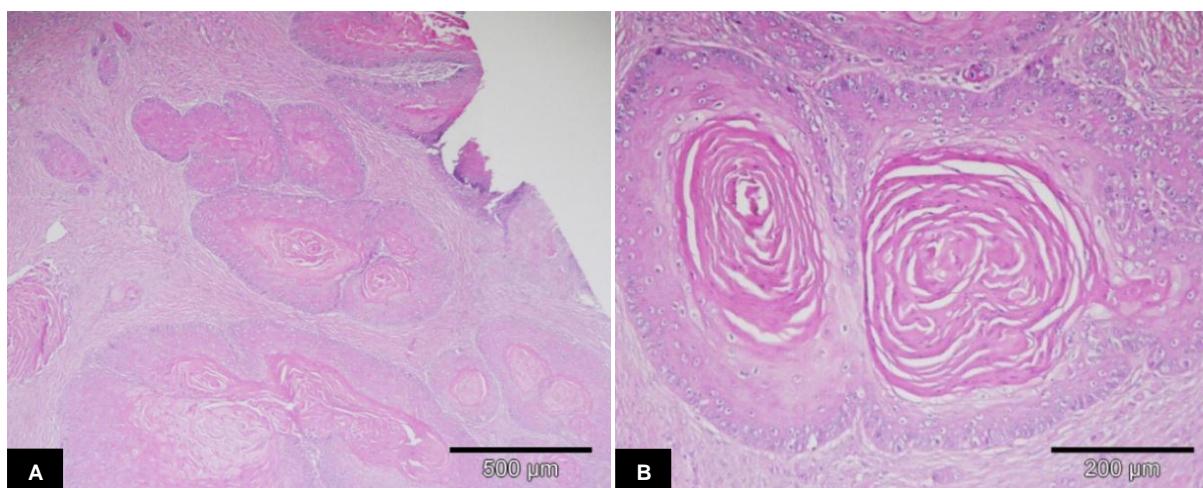
1998). Ocorre frequentemente formação de pérolas de queratina (lamelas concêntricas de queratina dispersas pelo tumor) por células neoplásicas invasivas (Goldschmidt et al., 1998) (Figura 1). Na maioria dos CEC, é possível identificar pontes intercelulares, que possuem um aspecto semelhante a espinhos, daí o termo espinocelular (Goldschmidt et al., 1998; Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Frequentemente existe uma reação desmoplásica da derme envolvente e do tecido subcutâneo, como resposta à presença de células epiteliais escamosas neoplásicas invasivas (Goldschmidt et al., 1998). Adicionalmente, podem encontrar-se numerosos plasmócitos no estroma. Em alguns tumores, particularmente nas áreas de queratinização, verifica-se extensa infiltração por neutrófilos (Goldschmidt et al., 1998).

Goldschmidt et al. (1998) afirmam que é possível encontrar duas variantes raras de CEC:

1. CEC acantolítico, no qual existe perda de coesão intercelular e degeneração de células neoplásicas, resultando na formação de um quisto com uma camada periférica única de células neoplásicas, produzindo um padrão pseudoglandular.
2. CEC de células fusiformes, em que as células neoplásicas são fusiformes. Estas células são difíceis de diferenciar de células do estroma. Colorações com citoqueratina são frequentemente positivas e ajudam a identificar estes tumores como CEC.

Figura 1 – Pérolas de queratina típicas do CEC (HE, 40x) (A), com pormenorização da sua morfologia (HE, 100x) (B). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].



A nível imunohistoquímico, existe uma imunocoloração para as citoqueratinas de elevado peso molecular (CK5/6) que é sensível para todos os tipos de CEC (Gross et al., 2005).

Cerca de 44% dos CEC caninos apresentam elevada imunoreactividade à ciclina A, uma proteína reguladora do ciclo celular que se pensa estar associada a maior proliferação de células neoplásicas (Murakami et al., 2000). Da mesma forma, 40% dos CEC caninos

apresentam forte imunorreactividade à proteína p53, sobretudo quando se tratam de CEC pouco diferenciados (Murakami et al., 2000).

Os CEC também expressam o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o receptor do factor de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR-2), o que significa que os tumores podem responder a uma terapêutica que vise estas moléculas (Al-Dissi, Haines, Singh & Kidney, 2007). O factor VEGF é detectável em 89% dos CEC (Al-Dissi et al., 2007). Existe uma correlação moderada entre o grau histológico do CEC e a expressão do VEGF e VEGFR-2 (Al-Dissi et al., 2007). A expressão das duas moléculas está associada a um maior índice de proliferação, o que sugere que elas estimulam o crescimento de células tumorais de forma autócrina (Al-Dissi et al., 2007).

### *Tratamento*

A terapêutica de eleição para o CEC digital consiste na amputação do dígito envolvido. A nível cutâneo, estão descritas outras alternativas terapêuticas: criocirurgia, electrocirurgia, terapia fotodinâmica e radioterapia (Scott et al., 2001). Em cães, a aplicação destes meios terapêuticos apenas apresentam resultados satisfatórios através da excisão cirúrgica (Scott et al., 2001). Está também descrita a existência de quimioterapia com diversos agentes (bleomicina, vincristina, hidroxureia, cisplatina, 5-fluorouracil, benzaldeído, tioprolina, retinóides orais), mas têm-se demonstrado ineficazes (Scott et al., 2001).

Nos cães, quando se detecta, à altura do diagnóstico, evidência de metástases nos linfonodos regionais, deve-se ponderar a excisão dos linfonodos ou a amputação do membro (Henry et al., 2005). A utilização de quimioterapia adjuvante, com ou sem remoção do linfonodo afectado, poderá ser equacionada (Henry et al., 2005). Há descrição de uma resposta completa à administração adjuvante de cisplatina num cão com metástases nos linfonodos poplíteo e sublombar (Henry et al., 2005).

Em todos os casos, a prevenção faz-se minimizando a exposição solar, limitando o acesso ao exterior e a presença dos animais próximos das janelas, durante as horas de maior intensidade de luz (Northrup & Gieger, 2010). O desenvolvimento de novos CEC é comum quando não se evita a exposição à radiação ultravioleta.

### *Prognóstico*

O prognóstico do CEC cutâneo em cães é fortemente predito pelo estadio tumoral. Outros factores que podem ser preditivos são o grau histológico, taxa de proliferação (ex.: PCNA, Ki-67, AgNORs), expressão de VEGF, taxa de apoptose e morfometria nuclear (Vail & Withrow, 2007).

Os CEC são localmente invasivos mas metastizam tardiamente. A presença de metástases nos linfonodos regionais e nos pulmões é verificado em neoplasias em estadio muito avançado ou pouco diferenciadas (Scott et al., 2001). As lesões do leito subungueal

parecem ser mais agressivas (cerca de 70% invadem o tecido ósseo da terceira falange) e metastizam com maior frequência (até 22% no linfonodo regional) (Scott et al., 2001).

### **2.1.1. CEC subungueal**

O CEC subungueal no cão tem origem no epitélio subungueal, embora possa surgir a partir de outros tecidos envolventes (Vail & Withrow, 2007). É localmente invasivo e quase sempre resulta na lise óssea da terceira falange (Vail & Withrow, 2007) (Figura 2). Ocorre em animais velhos, em média com 9 anos, e não existe predisposição de sexo (Vail & Withrow, 2007). Aproximadamente 75% dos casos envolvem cães de raças grandes, com mais de dois terços destas lesões a ocorrer em cães com pelagem preta (ex. Labrador retriever de pelagem preta, Caniche, Schnauzer, Gordon Setter, Scottish terrier, Rottweiler, Daschmud e Bouvier de Flandres), por oposição ao desenvolvimento do CEC em cães de pelagem fracamente pigmentada, que surge noutras localizações (Vail & Withrow, 2007).

As lesões são habitualmente únicas, ulcerativas, ocasionalmente hemorrágicas e expansíveis (Vail & Withrow, 2007). Ainda que seja mais frequente o envolvimento de apenas um dígito, podem existir vários dígitos igualmente afectados, estando descrito a existência de CEC digital múltiplo nas raças Caniche e Schauzer (Morris & Dobson, 2001). Com o decorrer do tempo, os cães poderão apresentar novo processo neoplásico noutros dígitos, existindo a possibilidade deste ser múltiplo (Scott et al., 2001).

Figura 2 - Aspecto macroscópico de um CEC subungueal. Fonte: Veterinary Society of Surgical Oncology.



Esta neoplasia pode levar à deformidade da unha, paroníquia e perda ou fratura da unha com infecção secundária (Vail & Withrow, 2007). Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito num estado avançado da doença, observando-se normalmente nestes casos a perda da unha ou uma massa com 0,5-2 cm de diâmetro com origem no leito ungueal (Vail & Withrow, 2007) (Figura 3). Ao corte, a variante subungueal do CEC tem aspecto branco-acinzentado ou amarelo e observa-se com alguma frequência a fratura da falange acometida (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Histologicamente, apresentam as características já referidas. Muitos CEC digitais são tumores bem diferenciados (Goldschmidt et al., 1998). Devido à sua localização, esta neoplasia é invasiva e destrói as falanges (Goldschmidt et al., 1998). Verifica-se invasão e destruição da terceira falange e ocasionalmente da cartilagem articular, podendo extender-se ao espaço articular e invadir a segunda falange (Goldschmidt et al., 1998).

Figura 3 – Aspecto radiográfico da destruição da 3ª falange do dígito V devido à presença de um CEC subungueal (adaptado de: Burk & Feeney, 2003).



Apesar de ser uma neoplasia localmente invasiva, possui um baixo potencial metastático. A evidência radiográfica de metástases é rara (0-15%), e a presença de metástases à distância ou nos linfonodos regionais após excisão completa do dígito desenvolve-se aproximadamente em 10-29% dos casos (Vail & Withrow, 2007). As lesões do leito ungueal tendem a ser mais agressivas (cerca de 70% invadem o tecido ósseo da terceira falange) e metastizam mais frequentemente (até 22% metastizam nos linfonodos regionais) (Scott et al., 2001).

Existem evidências de que o CEC que se desenvolve a partir do epitélio subungueal é menos maligno que o CEC com origem noutros tecidos do dígito (Vail & Withrow, 2007). Taxas de sobrevivência de um ano e dois anos de 95 % e 75 %, respectivamente, foram



observadas em CEC com origem no epitélio subungueal, sendo comparavelmente mais favoráveis a taxas de 60 % e 40 % de CEC com origem noutros tecidos do dígito (Vail & Withrow, 2007).

O tratamento do CEC subungueal consiste na excisão cirúrgica do dígito afectado. A taxa de reincidência local aumenta se a excisão local é conservadora, logo, o tratamento para o CEC subungueal deve incluir a amputação por desarticulação a nível metacarpofalângico, metatarsofalângico ou a nível interfalângico proximal (Vail & Withrow, 2007). A excisão do dígito, para além do seu objectivo terapêutico, tem também finalidade diagnóstica, por posterior análise histopatológica. Na maior parte dos casos, não é necessária terapia adjuvante. Contudo, está descrita a utilização de criocirurgia, radioterapia e quimioterapia (Vail & Withrow, 2007).

## 2.2. Melanoma

### *Etiologia*

O melanoma é um tumor de células redondas que afecta os melanócitos e melanoblastos. Constituem 5 a 7% dos tumores cutâneos que atingem os cães (Vail & Withrow, 2007). Incide maioritariamente em animais com idade compreendida entre os 3 e os 15 anos, com pico de incidência entre os 9 e os 13 anos de idade, em animais de pele com pigmentação escura (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Tabela 4 – Factores genéticos e moleculares envolvidos nos tumores melanocíticos.

Adaptado de Vail & Withrow, 2007 e Koenig et al., 2002.

Factor	Comentário
Gene p53	Alteração à expressão deste gene, crucial para a integridade do ADN e para a sua maquinaria de reparação, tem sido implicado em diversos tumores cutâneos.
Expressão da Metalotioneína	Pode causar disrupção do gene p53 e parece estar implicado em tumores melanocíticos caninos.
Gene RB-1	Gene regulador do ciclo celular (produz a proteína Rb, que regula a passagem da fase G1 para a fase S do ciclo celular)
Inibidores de quinases ciclina-dependentes	p21/waf-1, p27/kip1 e p16/ink-4a têm sido implicados em tumores melanocíticos caninos (previnem a progressão do ciclo celular e promovem a paragem do crescimento celular ou apoptose).
Gene PTEN	Antagoniza o crescimento celular e parece ter um papel na angiogénese, sendo um gene importante para a supressão tumoral.
N-ras	Mutação neste proto-oncogene tem também sido implicada nos melanomas.
Factores angiogénicos	Factores angiogénicos, a expressão de integrina e a densidade vascular têm também um papel preponderante nos melanomas.

As raças com maior predisposição são o Scottish terrier, Schnauzer padrão e Schnauzer miniatura, Irish setter, Golden retriever e Doberman pinscher; o Husky siberiano parece ser

a raça menos predisposta (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Relativamente ao melanoma que surge em zonas de pele com cobertura pilosa, as raças Labrador retriever, Schnauzer miniatura e Rottweiler apresentam maior probabilidade de desenvolver esta neoplasia, enquanto as raças Rottweiler, Golden retriever e Labrador retriever apresentam maior predisposição para desenvolver melanoma nos dígitos (Northrup & Gieger, 2010). Segundo Goldschmidt & Hendrick (2002), não há predisposição de sexo; no entanto, parece existir uma maior frequência de melanoma nos machos (Smith, Goldschmidt & MacManus, 2002). A etiologia deste tipo de neoplasia é desconhecida; contudo, existem alguns factores genéticos e moleculares que poderão estar implicados no seu desenvolvimento (Tabela 4) (Vail & Withrow, 2007).

### *Sinais clínicos*

O melanoma surge com maior frequência na cavidade oral (56%), lábios (23%), pele (11%) e dígito (8%), em que outras localizações, incluindo o olho, correspondem apenas a 2% dos casos (Smith et al., 2002). Aproximadamente 10% dos casos surgem a partir de zonas com pêlo, com predilecção sobre a cabeça e escroto; desta forma, como surge preferencialmente na cavidade oral ou em zonas com pêlo, a associação causal com radiação solar ionizante não pode ser estabelecida (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Os melanomas possuem tendencialmente crescimento rápido, podem apresentar diâmetro superior a 2 cm e frequentemente ulceram, sobretudo nas lesões de grandes dimensões (Vail & Withrow, 2007; Smith et al., 2002). A maior parte dos melanomas são sésseis, mas algumas neoplasias são polipóides ou em forma de placa (Gross et al., 2005). Podem possuir uma aparência cinzenta, castanha ou negra, dependendo do grau de produção de melanina, da presença de actividade juncional e da presença de hiperpigmentação reactiva na epiderme superficial (Gross et al., 2005). As massas neoplásicas podem ser compressivas, embora sejam normalmente não encapsuladas e infiltrativas (Smith et al., 2002). De uma forma geral, estes tumores podem ser fortemente pigmentados ou não possuírem pigmento (amelanóticos), podendo invadir profundamente o tecido subcutâneo (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Contudo, o tamanho e o grau de pigmentação não são indicadores fiáveis do potencial maligno ou benigno (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

### *Diagnóstico*

À semelhança de outras neoplasias digitais, a radiografia do membro envolvido pode revelar lise óssea do dígito acometido.

A histopatologia permite obter o diagnóstico definitivo. Além de permitir identificar a neoplasia em questão, a histopatologia permite também determinar o índice mitótico, que é altamente preditivo do grau de malignidade (aproximadamente 90% de precisão) (Vail &

Withrow, 2007). Um índice mitótico inferior a 3 por cada 10 campos de ampliação é fortemente sugestivo de benignidade (Vail & Withrow, 2007).

Os melanomas altamente proliferativos, estudados através de análise imunohistoquímica por Ki-67 ou PCNA, têm sido associados com evolução maligna, mas estes procedimentos mais avançados são apenas ligeiramente mais preditivos que o índice mitótico (Vail & Withrow, 2007). Os tumores que são grandemente infiltrativos a estruturas adjacentes representam também uma variedade de maior malignidade (Vail & Withrow, 2007). Deverá considerar-se também que cerca de 10% dos melanocitomas apresentam comportamento típico de neoplasia maligna (Hnilica, 2011). Os melanomas amelanóticos podem apresentar localização cutânea, ainda que sejam mais comuns na cavidade oral (Vail & Withrow, 2007). Colorações especiais por histoquímica e imunohistoquímica podem ser úteis para diagnosticar estas variantes agranulares (Vail & Withrow, 2007).

Regra geral, os melanomas são neoplasias bem circunscritas mas não encapsuladas, que podem envolver a epiderme e a derme ou apenas a derme; as massas tumorais de grandes dimensões podem estender-se até ao tecido subcutâneo (Gross et al., 2005). A epiderme superficial pode apresentar hiperpigmentação, independentemente da presença ou ausência de aglomerações intraepidérmicas ou ninhos de melanócitos neoplásicos (actividade juncional) (Gross et al., 2005). Os melanomas apresentam alguma tendência para serem assimétricos (Gross et al., 2005). É frequente encontrar-se ulceração e necrose, especialmente em massas tumorais de grandes dimensões (Gross et al., 2005).

O grau de pigmentação varia de abundante a indetectável na mesma neoplasia e entre neoplasias, não existindo um grau ou padrão de pigmentação (Gross et al., 2005).

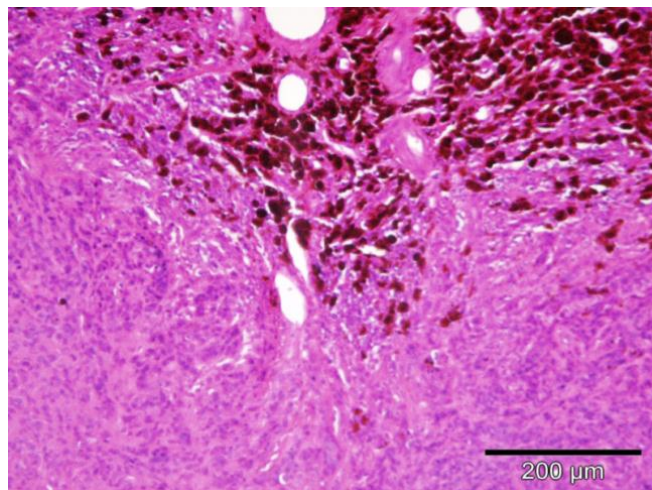
O diagnóstico definitivo inicial de melanoma é geralmente realizado por avaliação histológica (Smith et al., 2002). Por outro lado, a citopatologia é usada com maior frequência que a biopsia para monitorizar a presença de metástases, que normalmente são menos pigmentadas que o tumor primário (Smith et al., 2002). Os linfonodos regionais são os locais mais frequentemente punccionados para detectar a presença de metástases (Smith et al., 2002). A sensibilidade e especificidade da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) para a detecção de metástases é de 100 e 96%, respectivamente (Smith et al., 2002).

O melanoma consiste num tumor maligno dos melanócitos (Goldschmidt et al., 1998). As células tumorais apresentam morfologia variável e incluem células fusiformes e epitelióides, que possuem um variável grau de pleomorfismo celular e nuclear (Goldschmidt et al., 1998). É possível encontrar tumores com uma aparência enterlaçada, espiralada ou em forma de ninho, sendo também possível encontrar uma combinação destes tipos (Goldschmidt et al., 1998). É possível verificar a existência de um componente intraepidérmico, particularmente no melanoma maligno subungueal (Goldschmidt et al., 1998). As mitoses são numerosas (superior a 3 por cada 10 campos de ampliação) e as células malignas frequentemente possuem um nucléolo maior e mais proeminente que no caso dos melanocitomas

(Goldschmidt et al., 1998). Ocasionalmente, os melanomas cutâneos ou subungueais apresentam focos de metaplasia óssea ou condróide (Goldschmidt et al., 1998).

Melanomas com células em balão são ocasionalmente encontrados. O melanoma de células em balão (ou melanoma de células claras) é considerado uma alteração degenerativa como consequência da coalescência dos melanossomas conjuntamente com a melanogénese anormal das células tumorais (Gross et al., 2005).

Figura 4 – Melanoma digital apresentando dispersão de pigmento (HE, 100x). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].



Para o diagnóstico de melanoma cutâneo, as tradicionais técnicas de histoquímica estão a ser substituídas pela imunohistoquímica, incorporando o uso de anticorpos monoclonais e policlonais (Smith et al., 2002). Outros métodos incluem a microscopia electrónica e, mais recentemente, a hibridização “in situ” (Smith et al., 2002). A principal desvantagem da histoquímica é a ausência de especificidade; no entanto, em termos práticos, é o método de diagnóstico mais adequado a melanomas não pigmentados (Smith et al., 2002).

Imunohistoquimicamente, a maior parte dos melanomas, se não todos, são vimentina positivos e citoqueratina negativos, mas outras neoplasias podem apresentar o mesmo padrão de coloração com estes anticorpos, particularmente os sarcomas (Smith et al., 2002). A Melan-A, uma proteína de função desconhecida que estimula a resposta das células T citotóxicas, é geralmente fortemente positiva no citoplasma dos melanócitos; é, actualmente, o teste imunohistoquímico mais específico (Smith et al., 2002). Ainda assim, a Melan-A é positiva em 90% dos tumores pigmentados, mas não tem utilidade em tumores amelanóticos (Smith et al., 2002). De forma geral, os melanomas orais caninos são 92% Melan-A positivos, 100% vimentina positivos, 98% S100 positivos e 89,1% enolase neuro-específica positivos (Smith et al., 2002).

A existência de anticorpos murinos específicos para antígenos associados ao melanoma tem aumentado o valor diagnóstico das técnicas de imunohistoquímica. Neste sentido, o

primeiro anticorpo murino monoclonal especialmente criado para identificar os antígenos do melanoma canino consiste no IBF9 e é altamente sensível (superior a 80%) (Smith et al., 2002).

Os tumores melanocíticos parecem expressar, a nível dos melanócitos, a molécula CD44, que intervém a nível da adesão molecular e cuja alteração da sua expressão está associada à transformação maligna dos melanócitos (Serra, Rabanal, Miquel, Domenzain & Bassols, 2004). Deste modo, a alteração da expressão da molécula CD44 promove a proliferação e migração celular, podendo dar origem a tumores particularmente agressivos (Serra et al., 2004).

Existem diversos critérios de malignidade. A localização é um importante indicador de prognóstico (Smith et al., 2002). Os melanomas que envolvem a cavidade oral, região subungueal e junções mucocutâneas são normalmente considerados malignos, independentemente das suas características (Smith et al., 2002). Não existe uma relação evidente entre as características histológicas, incluindo o índice mitótico e a intensidade de pigmentação, e a taxa de sobrevivência (Smith et al., 2002).

Relativamente à pele e ao olho, a característica histológica mais fiável para distinguir um melanocitoma de um melanoma é o índice mitótico (Smith et al., 2002). A presença de 3 ou mais figuras mitóticas por cada 10 campos de ampliação é geralmente indicador de malignidade (Smith et al., 2002). Aparentemente, quanto maior o índice mitótico, maior o risco de metastização (Smith et al., 2002).

Características adicionais de malignidade são a presença de células neoplásicas, individuais ou dispostas em ninhos, nas camadas superiores da epiderme, ainda que a existência de ulceração e necrose não permita a avaliação destas características (Smith et al., 2002). O “gold standard” é, contudo, a existência de invasão linfática ou sanguínea por células neoplásicas (Smith et al., 2002).

O exame histológico por si só é capaz de identificar 85% dos melanocitomas e 95% dos melanomas, com uma precisão global de 89% (Bolon, Mays & Hall, 1990). No entanto, o comportamento biológico não se correlaciona com a aparência histológica em 10 a 40% dos casos de melanoma cutâneo e orais benignos (Bolon et al., 1990).

A dimensão tumoral, o grau de pigmentação, a intensidade de coloração do PCNA, a presença de necrose e ulceração, bem como de inflamação, e a expressão de p53 são de limitado valor prognóstico nos animais (Smith et al., 2002).

A utilização de técnicas de diagnóstico mais avançadas, como a citometria de fluxo, não oferecem real vantagem sobre a histologia na predição do comportamento tumoral (Smith et al., 2002). A actividade do anticorpo monoclonal Ki-67, que identifica células em proliferação, correlaciona-se muito bem com uma baixa taxa de sobrevivência, tal como a presença de crescimento invasivo e da classificação com base em critérios citológicos (Smith et al., 2002). O PCNA encontra-se significativamente mais alto em neoplasias

malignas, mas os seus níveis não demonstram uma forte correlação com uma baixa taxa de sobrevivência (Smith et al., 2002). O valor preditivo do índice de Ki-67 para um período de 2 anos de sobrevivência é de 97%, que é apenas ligeiramente superior ao valor preditivo associado à avaliação histológica (91%) (Smith et al., 2002).

Os melanomas podem apresentar rápido crescimento e serem fatais (Smith et al., 2002). Existe invasão local do tecido subcutâneo, mas também se pode verificar invasão intraepidérmica; como tal, as margens cirúrgicas a aplicar devem ter em conta este facto (Goldschmidt & Hendrick, 2002). As metástases são frequentes (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Independentemente da sua localização, os melanomas podem metastizar por via linfática ou sanguínea, sendo que os linfonodos regionais são normalmente os primeiros a serem afectados (Smith et al., 2002). Qualquer um dos órgãos viscerais pode ser potencialmente infiltrado, mas os pulmões são os órgãos mais frequentemente atingidos (Smith et al., 2002). Mais raramente, a metastização atinge serosas, como o pericárdio, a pleura e o peritонеu; as efusões associadas ao envolvimento destas serosas podem ser de cor negra (Smith et al., 2002).

Os melanomas têm o potencial de invadir o tecido ósseo e causar a sua lise em áreas como o dígito, a maxila, a mandíbula, as vértebras e as costelas (Smith et al., 2002). Não é incomum a dispersão dos melanomas a outras localizações, incluindo o cérebro, coração e baço (Smith et al., 2002).

### *Tratamento*

O tratamento de eleição para o melanoma digital e cutâneo é a excisão cirúrgica (Vail & Withrow, 2007). Nos cães, os tumores com comportamento benigno apresentam um excelente prognóstico após excisão completa (Vail & Withrow, 2007). Bolon et al. (1990) refere uma taxa de cura cirúrgica de 35% dos tumores melanocíticos malignos, enquanto os restantes 65% dos casos sofrem recorrência e/ou metastização.

Os melanomas apresentam prognóstico reservado; as taxas de metastização variam de 30 a 75% (Vail & Withrow, 2007). A recorrência (e a metastização) após cirurgia é muito frequente (Scott et al., 2001). Num grande estudo envolvendo melanomas cutâneos em cães tratados cirurgicamente, os animais apresentaram um tempo médio de vida de 12 meses e uma taxa de mortalidade de 54% em 2 anos se a sua neoplasia apresentava pequenas dimensões, e um tempo médio de vida de 4 meses e uma taxa de mortalidade de 100% em 2 anos se a sua neoplasia possuía grandes dimensões (Scott et al., 2001). Noutro estudo, 32% dos cães com melanoma digital apresentavam já metástases à altura do diagnóstico (Scott et al., 2001).

As alternativas, ou terapêuticas complementares, ao procedimento cirúrgico incluem radioterapia, tratamento local com hipertermia, administração intralesional de cisplatina/carboplastina e terapia fotodinâmica (Vail & Withrow, 2007). A radioterapia tem

sido utilizada com sucesso no controlo do melanoma oral e é provável que apresente benefícios para o tratamento do melanoma cutâneo, quando a cirurgia não é uma opção, podendo ser útil no controlo de melanomas cutâneos incompletamente excisados e dos linfonodos regionais eventualmente envolvidos (Vail & Withrow, 2007). Contudo, a maior parte dos cães com melanoma acabam por sucumbir devido à dispersão sistémica do processo neoplásico (Vail & Withrow, 2007). A resposta terapêutica ao tratamento local com hipertermia, administração intralesional de cisplatina/carboplastina e terapia fotodinâmica parece ser de curta duração (Vail & Withrow, 2007).

A utilização de quimioterapia sistémica no tratamento do melanoma parece pouco promissora (Vail & Withrow, 2007). Existem diversos agentes de quimioterapia que têm sido utilizados, sobretudo no melanoma oral, nomeadamente, a mitoxantrona, doxorubicina, dacarbazina e carboplatina. Regra geral, a resposta tem sido fraca e de curta duração (Vail & Withrow, 2007). Porém, quimioterapia com carboplatina parece ser útil no atraso da progressão local e metastização, com uma resposta satisfatória em 28% dos casos (Northrup & Gieger, 2010).

Mais recentemente, tem-se tentado utilizar a imunoterapia como medida terapêutica no melanoma canino. A imunoterapia genética é utilizada para restaurar o controlo do ciclo celular e promover a morte de células tumorais através de células imunitárias efectoras (Modiano, Ritt & Wojcieszyn, 1999). Este tipo de terapêutica permite alterar geneticamente as células do melanoma, tentando restabelecer o controlo genético da divisão celular e evitar a sua capacidade de eludir a apoptose (Modiano et al., 1999).

Existe já uma vacina desenvolvida para o tratamento do melanoma, mas destina-se sobretudo ao tratamento da forma oral e não cutânea. Ainda que tenha sido inicialmente estudada para o melanoma oral, existe uma vacina de ADN xenogénico que pode ser útil no combate à metastização de melanomas cutâneos (Hnilica, 2011). O objectivo desta vacina é fornecer um antigénio potente, de origem vacinal, que permita quebrar a tolerância imunitária através de reacções cruzadas entre o antigénio “self” e xenogénico, permitindo uma resposta imunitária tanto humoral como celular (Alexander et al., 2006). A taxa de resposta global (completa e parcial) é de 17% e a taxa de controlo tumoral é de 35% (Alexander et al., 2006). Têm sido descritas taxas médias de vida superiores a 1 ano e, como tal, superiores comparativamente a animais que foram tratados apenas com base nas medidas terapêuticas tradicionais (Northrup & Gieger, 2010, Alexander et al., 2006). A vacina só deve ser utilizada como terapia adjuvante quando existir controlo locoregional da neoplasia (Northrup & Gieger, 2010).

### *Prognóstico*

O diagnóstico de melanoma cutâneo acarreta normalmente um prognóstico grave, uma vez que geralmente é detectado num estadio em que a ressecção cirúrgica raramente é curativa

e em que existem metástases detectáveis nos linfonodos regionais (Smith et al., 2002). Existem diversos factores que estão implicados na determinação do prognóstico dos melanomas malignos: localização, características histológicas, raça e taxa de proliferação tumoral (Vail & Withrow, 2007). Relativamente à localização, é possível afirmar que os tumores que surgem a partir de zonas de pele com pêlo são mais frequentemente benignos; os tumores que surgem a partir das junções mucocutâneas (com excepção das pálpebras) e do leito ungueal (estima-se que cerca de 50% dos melanomas do leito ungueal sejam malignos), tal como as lesões orais, são normalmente malignos (Vail & Withrow, 2007). A principal característica histológica preditiva do prognóstico é o índice mitótico; no entanto, a existência de invasão linfática é também um factor que deve ser considerado (Smith et al., 2002). Num estudo envolvendo 59 cães tratados cirurgicamente, 10% dos cães com um índice mitótico  $\leq 2$  por cada 10 campos de ampliação e 73% dos animais com índice mitótico  $\geq 3$  por cada 10 campos de ampliação morreram num espaço de 2 anos (Northrup & Gieger, 2010). Num estudo mais recente, apenas 12% de 227 melanomas cutâneos exibiram recorrência ou metástases, e foi difícil prever quais os tumores mais agressivos apenas com base nas características histológicas (Northrup & Gieger, 2010).

Tabela 5 – Factores de prognóstico do melanoma cutâneo e digital. Fonte: Smedley et al., 2011.

Factor de prognóstico	Comentário	
Metástases	Mau prognóstico	
Invasão linfática	Mau prognóstico	
Índice mitótico	Prognóstico favorável	<3 por cada 10 campos de ampliação
	Mau prognóstico	$\geq 3$ por cada 10 campos de ampliação
Atipia nuclear	Prognóstico favorável	<20%
	Mau prognóstico	$\geq 20\%$
Grau de pigmentação	Escala de 0 (não pigmentado) a 2 (altamente pigmentado)	
	Prognóstico favorável	2
	Mau prognóstico	0 a 1
Presença de ulceração	Mau prognóstico	
Nível de invasão/infiltração	Prognóstico favorável	Limitado à derme
	Mau prognóstico	Envolvimento de outras camadas além da derme
Índice Ki-67	Prognóstico favorável	<15%
	Mau prognóstico	$\geq 15\%$

No que diz respeito à predisposição das raças, os melanomas têm maior probabilidade de serem benignos no Doberman pinscher e no Schnauzer miniatura (há uma probabilidade superior a 75% de os melanomas em ambas as raças serem benignos), enquanto o Caniche miniatura é uma das raças com maior predisposição para apresentar melanomas malignos (cerca de 85% dos melanomas diagnosticados nesta raça são malignos) (Vail & Withrow, 2007). Por último, a taxa de proliferação tumoral fornecida por técnicas laboratoriais como a histoquímica e imunohistoquímica (ex. MIB-1/Ki-67, PCNA) são igualmente de valor



prognóstico; deve-se ter em conta que são apenas ligeiramente mais preditivos que a análise histológica e que o índice mitótico (Vail & Withrow, 2007).

As diferentes características indicadoras de prognóstico encontram-se resumidas na Tabela 5.

### **2.2.1. Melanoma subungueal**

O melanoma subungueal consiste num tumor maligno dos melanócitos do epitélio do leito ungueal. É uma neoplasia comum apenas no cão e representa cerca de 8% dos casos de melanoma (Goldschmidt & Hendrick, 2002). O pico de incidência situa-se entre os 8 e os 13 anos de idade, afectando cães entre os 1 e os 17 anos (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Smith et al., 2002). As raças com maior predisposição são o Scottish terrier, Schnauzer padrão, Irish setter, Schnauzer miniatura, Rottweiler e Golden retriever, enquanto os animais de raça indeterminada apresentam menor predisposição (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Não existe predisposição de sexo.

A neoplasia, que tem origem no epitélio do leito ungueal, pode não ser observável durante a avaliação externa do dígito, mas clinicamente pode-se verificar paroníquia, deformação ou perda da unha e claudicação (Smith et al., 2002). Contrariamente, pode ser observável uma massa com origem no leito ungueal. O melanoma subungueal pode conduzir à destruição das falanges em cerca de 5% dos casos, menos comum que no CEC (80%) (Smith et al., 2002). O exame radiográfico geralmente revela lise óssea das falanges.

Existem evidências radiográficas de metástases em 58% dos melanomas digitais, tanto antes como depois da cirurgia, existindo um tempo médio de sobrevivência de 12 meses (Smith et al., 2002). Schultheiss (2006) refere um tempo médio de vida de 5,6 meses após amputação do dígito afectado. Regra geral, as características radiográficas são em tudo semelhantes às presentes no CEC (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A secção do tumor pode apresentar pigmentação castanha/preta variável, com invasão e destruição da 3ª falange, o que se correlaciona com as características radiográficas (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Histologicamente, existe frequentemente um componente intraepitelial de melanócitos neoplásicos que podem surgir quer como células isoladas quer sob a forma de ninhos, dispostas ao longo da camada basal da epiderme (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Apesar de tudo, desconhece-se a localização exacta da origem dos melanomas digitais (Bolon et al., 1990).

O melanoma subungueal é geralmente de crescimento lento, embora se verifique com alguma frequência invasão e destruição do osso subjacente à altura do diagnóstico (Goldschmidt & Hendrick, 2002). À semelhança do melanoma cutâneo anteriormente descrito, cerca de um terço a metade dos melanomas com origem no leito ungueal irão

metastizar por via linfática para os linfonodos regionais e pulmões, bem como para outros órgãos (Vail & Withrow, 2007).

A amputação digital permite controlar localmente a doença (é expectável uma taxa de recorrência de 30%), mas aproximadamente metade dos animais morre como resultado de metástases à distância (Vail & Withrow, 2007).

Na maior parte dos casos, é necessária terapia adjuvante; contudo, tal como já referido, as alternativas à cirurgia são pouco efectivas (Vail & Withrow, 2007). No entanto, os tumores removidos num estadio inicial do seu desenvolvimento, previamente à invasão óssea e subepitelial, apresentam melhor prognóstico após amputação do dígito (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Após o diagnóstico, é expectável uma taxa de metastização de 32-40% e a subsequente metastização local e à distância após amputação é relativamente frequente (Manley et al., 2011). Gross et al. (2005) refere uma taxa de metastização de 58% e um período de sobrevivência a 2 anos em 13% dos casos de melanoma subungueal canino.

Tabela 6 – Significado dos factores de prognóstico do melanoma consoante a sua localização. Fonte: Smedley et al., 2011.

Factor de prognóstico	Neoplasias digitais	Neoplasias cutâneas
Peso do animal	Não	Não
Estadio da doença	NE	NE
Metástases nos linfonodos regionais	NE	NE
Metástases à distância	Sim	Sim
Dimensão da neoplasia	Possível	Possível
Simetria da neoplasia	DI	DI
Classificação morfológica	Variável	Variável
Atipia nuclear	Sim	Sim
Índice mitótico	Sim	Sim
Tipo de células	Não	Não
Pleomorfismo celular	Não	Não
Grau de pigmentação	Sim	Sim
Actividade juncional	Sim	Incerto
Células neoplásicas intraepiteliais	Não	Não
Ulceração	Sim	Sim
Nível de invasão/infiltração	Sim	Sim
Invasão linfática	NE	Sim
Necrose	Possível	Possível
Inflamação	Possível	Possível
Extensão da excisão	DI	DI
Índice Ki67	Sim	Sim
Índice de proliferação	DI	DI
Expressão de Melan-A, S100, vimentina	Não	Não
Ploidia de ADN	NE	Possível
Níveis séricos de VEGF	DI	DI
Resposta ao tratamento	DI	DI

NE – não estudado; DI – dados insuficientes

Os cães tratados apenas com cirurgia apresentam um período de sobrevivência de cerca de 12 meses (Manley et al., 2011). A taxa média de vida de 1 ano e de 2 anos é de 42 a 57% e de 11 a 36%, respectivamente, para melanomas digitais (Northrup & Gieger, 2010; Manley et al., 2011). Os melanomas digitais apresentam pior prognóstico que os melanomas que

ocorrem noutras localizações cutâneas. Neste sentido, apresentam uma taxa de sobrevivência a 2 anos (56%) inferior à taxa de sobrevivência a 2 anos noutros melanomas cutâneos (83,8%) (Smith et al., 2002). Os factores de prognóstico e o seu significado apresentam-se descritos na Tabela 6.

Recentemente foi avaliada a eficácia da vacina de ADN xenogénico murino para o melanoma maligno digital; como já referido, esta vacina foi concebida para o melanoma oral, tendo como alvo as glicoproteínas melanossomais da tirosinase, que é normalmente expressa nos melanócitos e é essencial à síntese de melanina (Manley et al., 2011). A imunização com esta vacina desenvolve uma resposta por parte dos linfócitos T e uma resposta antitumoral (Manley et al., 2011). Adicionalmente ao controlo local e regional da neoplasia, esta vacina permitiu também aumentar o tempo de sobrevivência quando comparada com os animais que apenas foram tratados com cirurgia (365 dias como período de sobrevivência) (Manley et al., 2011). Enquanto o tempo de sobrevivência desde a 1ª vacinação até à morte (351 dias) é comparável com os controlos históricos (365 dias), o tempo global de sobrevivência desde o diagnóstico histopatológico até à morte (476 dias) aumentou quando comparado com estudos prévios, que indicavam uma taxa de sobrevivência a 1 ano de 63% e uma taxa de sobrevivência a 2 e 3 anos de 32% (Manley et al., 2011).

### **2.3. Hemangiopericitoma**

#### *Etiologia*

Embora o nome desta neoplasia mesenquimatosa maligna comum sugira a sua origem nos pericitos, a sua histogénese permanece desconhecida (Goldschmidt & Hendrick, 2002). O termo hemangiopericitoma é frequentemente utilizado para denotar um padrão histológico criado por uma variedade de tumores de células fusiformes com um padrão espiralado, do que propriamente um tumor específico dos pericitos (Gross et al., 2005).

O hemangiopericitoma representa 14% das neoplasias cutâneas mesenquimatosas e 7% de todos os tumores cutâneos (Goldschmidt & Shofer, 1992). Num estudo envolvendo 1.817 casos de hemangiopericitomas, os locais afectados foram: membro anterior (37,8%), membro posterior (30,5%), tórax (13,9%), abdómen (7,8%), cabeça (3,0%), dorso (2,3%), pescoço (2,0%), períneo (1,1%), cauda (0,9%) e escroto (0,1%) (Goldschmidt & Shofer, 1992). Kang et al. (2006) refere que os hemangiopericitomas são mais frequentes nos membros posteriores, podendo desenvolver-se em qualquer parte do corpo. Tumores múltiplos foram vistos em 0,6% dos casos (Goldschmidt & Shofer, 1992).

O hemangiopericitoma é comum em cães de meia-idade a idosos, com maior incidência entre os 7 e 10 anos (Scott et al., 2001). Os cães de raças grandes apresentam maior

predisposição, com particular incidência nos Boxers, Pastores alemães, Cocker spaniels, Springer spaniels, Irish setters, Husky siberiano, Fox terriers, Collies e Beagles (Scott et al., 2001). As fêmeas apresentam maior probabilidade de desenvolver esta neoplasia que os machos, num ratio 2:1 (Goldschmidt & Shofer, 1992).

### *Sinais clínicos*

Este tipo de neoplasia apresenta-se normalmente como uma massa solitária, surgindo a partir do tecido subcutâneo dos membros, com particular incidência nos cotovelos e curvilhões, sendo multilobulada e infiltrativa (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Exibe uma consistência firme, multinodular, bem circunscrita, de 2 a 25 cm de diâmetro, com localização dérmica ou subcutânea (Scott et al., 2001). Segundo Goldschmidt & Hendrick (2002), a sua apresentação é variável: pode apresentar uma coloração branca/acinzentada a vermelha, consistência firme a branda, elásticos ou com uma consistência lipomatosa; neste sentido, é frequente o hemangiopericitoma ser diagnosticado como um lipoma, em que ao corte evidencia um material mucoso (Scott et al., 2001). A presença de alopecia, hiperpigmentação e ulceração é comum (Scott et al., 2001).

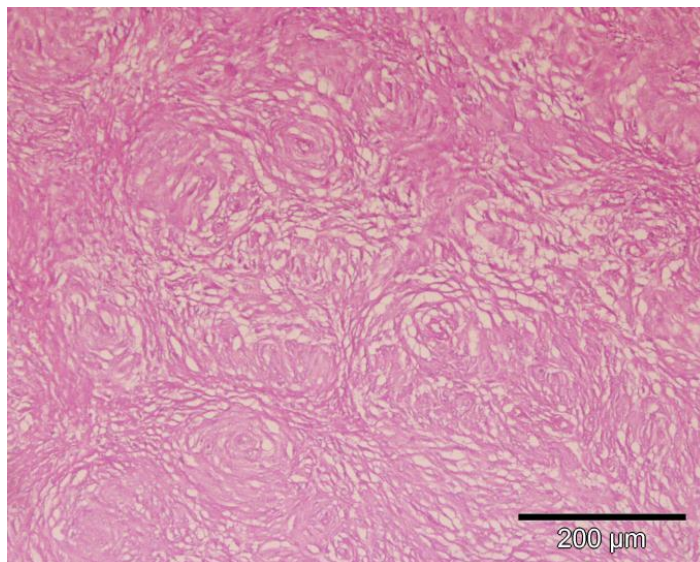
### *Diagnóstico*

Histologicamente, existem vários padrões associados ao hemangiopericitoma canino (Goldschmidt & Shofer, 1992). Pode existir predomínio de um padrão ou vários padrões podem estar presentes na mesma massa. Devido a esta grande variabilidade de apresentação histológica, esta neoplasia deve ser cuidadosamente diferenciada de outras neoplasias que com ela se confundem, como os tumores neurais e o histiocitoma fibroso maligno (Goldschmidt & Shofer, 1992).

Os tumores são normalmente solitários, multilobulados e infiltrativos, ocorrendo com maior frequência nas articulações dos membros (Hendrick, Mahaffey, Moore, Vos & Walder, 1998). Histologicamente, a característica que melhor define esta neoplasia é a presença de espirais perivasculares de células fusiformes (Hendrick et al., 1998) (Figura 5). Embora esta característica possa estar presente noutros sarcomas, é geralmente dominante no hemangiopericitoma (Hendrick et al., 1998). As células podem também estar dispostas num padrão estoriforme ou num padrão de feixes interlaçados (Hendrick et al., 1998). As células fusiformes apresentam dimensão variável e a quantidade de estroma de colagénio também varia. Em alguns tumores é possível constatar uma matriz mucinosa desigual, embora abundante, que pode conduzir ao diagnóstico errado de mixossarcoma (Hendrick et al., 1998). O pleomorfismo celular e a actividade mitótica são geralmente baixos em tumores primários, mas com as sucessivas recorrências, às quais este tumor é propenso, a atipia celular e o número de formas multinucleadas aumenta (Hendrick et al., 1998). Existem

também evidências que indicam que o habitual baixo potencial de metastização tende a aumentar com as sucessivas recorrências e com o grau de necrose (Hendrick et al., 1998).

Figura 5 – Padrão perivascular espiralado típico do hemangiopericitoma (HE, 100x). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].



O exame por microscopia electrónica de um hemangiopericitoma revela que este possui características dos pericitos, relacionando-se com os capilares, processos citoplasmáticos, junções intercelulares, filamentos citoplasmáticos e vesículas pinocitóticas (Goldschmidt & Shofer, 1992).

Gross et al. (2005) afirmam que o diagnóstico de hemangiopericitoma apenas deve ser emitido após extensa imunohistoquímica que permita a exclusão de outras células, que não os pericitos, como as células de origem da neoplasia. Esta afirmação deriva da dificuldade em identificar os pericitos pela sua morfologia e através de imunofenotipagem. Como tal, sugerem que esta neoplasia seja designada por tumor de células fusiformes canino com padrão espiralado, ao invés de hemangiopericitoma.

Os pericitos caninos expressam vimentina, actina muscular e pan-actina (Avallone et al., 2007). A expressão da actina muscular não se correlaciona com o grau de diferenciação histológica; no entanto, é útil na distinção do hemangiopericitoma de outras neoplasias, como o fibrossarcoma, o schwannoma e o histiocitoma fibroso (Pérez et al., 1996). Os marcadores mais úteis no diagnóstico imunohistoquímico do hemangiopericitoma são o gangliósido de membrana celular 3G5 (CMG-3G5), a vimentina, a pan-actina, calponina e, de forma variável, a actina muscular (Avallone et al., 2007). A determinação do CMG-3G5 é útil, mas não diagnóstico. Deste modo, Avallone et al. (2007) sugere que o diagnóstico do hemangiopericitoma deve ser baseado na identificação histológica do padrão perivascular espiralado associado à expressão de actina, CD34 e CMG-3G5, mas negativo à desmina, à S100 e a todos os marcadores musculares maduros.

### *Tratamento*

O tratamento de eleição consiste na excisão cirúrgica radical do tumor (margens laterais de 2-3 cm com inclusão de um plano fascial profundo) ou amputação do membro afectado, se a excisão completa não é possível (Hnilica, 2011). A medida terapêutica mais adequada para o tratamento do hemangiopericitoma digital consiste na amputação do dígito envolvido. Contudo, o hemangiopericitoma cutâneo canino apresenta frequentes recorrências no local de excisão (Goldschmidt & Shofer, 1992). Tal facto deve-se à dificuldade em definir as margens tumorais intracirurgicamente, bem como à localização anatómica que esta neoplasia frequentemente apresenta (Goldschmidt & Shofer, 1992). Em termos práticos, a recorrência parece ser mais comum nos tumores que surgem nos membros do que aqueles que têm origem no tórax e abdómen, dado que é mais difícil obter amplas margens cirúrgicas nos membros e simultaneamente ter pele suficiente para encerrar a ferida cirúrgica (Goldschmidt & Shofer, 1992). Cerca de 30% dos hemangiopericitomas, ou mais, recorrem 4 meses a 4 anos após a cirurgia, e cerca de 60% destes tumores apresentam recorrência após cirurgia e radioterapia (Scott et al., 2001). As recorrências ocorrem em mais de um terço de todos os hemangiopericitomas caninos (Goldschmidt & Shofer, 1992). A taxa de recorrência varia entre 26 a 60% (Pérez et al., 1996). Com as sucessivas recorrências, o tumor parece tornar-se mais agressivo (Goldschmidt & Shofer, 1992). O tempo de intervalo entre a remoção inicial e a primeira recorrência, cujo período pode estender-se até 2 anos, torna-se menor, e a natureza infiltrativa do tumor torna-se cada vez mais evidente à medida que se realizam subseqüentes cirurgias (Goldschmidt & Shofer, 1992).

A existência de metastização é, no entanto, muito incomum e ocorre em menos de 1% dos casos, podendo afectar o pulmão e os linfonodos regionais (Goldschmidt & Shofer, 1992; Handharyani, Ochiai, Kadosawa, Kimura & Umemura, 1999).

As neoplasias que apresentaram múltiplas recorrências e que ocorreram nos membros têm sido tratadas com sucesso através da amputação de membro (Goldschmidt & Shofer, 1992). Outras alternativas de tratamento incluem a radioterapia no local de recorrência ou de prévia remoção do membro, nos casos em que não é possível a excisão completa (Goldschmidt & Shofer, 1992; Hnilica, 2011). A radioterapia permite aumentar o tempo de intervalo sem doença por períodos de 1,5 a 55 meses (Goldschmidt & Shofer, 1992; Hnilica, 2011). A combinação de radioterapia e hipertermia permitiu uma excelente resposta inicial ao tratamento, mas verificou-se recorrência em 50% dos casos (Goldschmidt & Shofer, 1992). A quimioterapia tem-se mostrado ineficaz (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

### *Prognóstico*

Ainda que seja uma neoplasia maligna, o seu prognóstico é variável (Hnilica, 2011). Como anteriormente referido, os tumores podem recidivar localmente após a cirurgia, mas a

metastização é rara. O grau de diferenciação histológica, o índice mitótico e a percentagem de necrose podem fornecer indicações sobre o potencial de metastização (Hnilica, 2011). O grau de diferenciação histológica da neoplasia não se correlaciona significativamente com a recorrência nos animais, ainda que se possa correlacionar com maior probabilidade de metastização (McSporran, 2009). As neoplasias que existem há 2 meses previamente à cirurgia e neoplasias com grandes focos de necrose histologicamente podem apresentar maior taxa de recidiva (Hnilica, 2011). Da mesma forma, os tumores com um padrão epitelióide e com localização não cutânea podem apresentar maior risco de recorrência ou metastização (Hnilica, 2011).

O índice mitótico é um parâmetro útil para prever o comportamento biológico do hemangiopericitoma. Os tumores com índice mitótico  $\geq 8$  apresentam uma taxa de recorrência de 25% e uma incidência de metástases de 2%, enquanto as neoplasias com índice mitótico  $\geq 9$  apresentam uma taxa de recorrência de 62% e uma incidência de metástases de 15% (Kang et al., 2006). A ploidia de ADN e o índice de proliferação PCNA podem também ser úteis na previsão do comportamento biológico desta neoplasia. Cerca de 26,6% dos hemangiopericitomas são aneuplóides (Kang et al., 2006). Estes tumores aneuplóides parecem possuir maiores índices de PCNA quando comparados com tumores diplóides. Desta forma, as neoplasias aneuplóides apresentam um maior potencial de recorrência ou metastização (Kang et al., 2006). Como tal, tanto a ploidia de ADN como o índice PCNA podem ser parâmetros fiáveis para a determinação do comportamento biológico de hemangiopericitomas com baixo índice mitótico. À semelhança do índice PCNA, o índice Ki-67 tem também sido utilizado para determinar o prognóstico desta neoplasia (Handharyani et al., 1999).

## **2.4. Histiocitoma**

### *Etiologia*

O histiocitoma é uma neoplasia benigna de células redondas, cujas células neoplásicas são semelhantes a histiócitos e que apresentam um imunofenótipo de células de Langerhans (Hendrick et al., 1998). A sua causa é desconhecida, embora consistam mais numa proliferação única ou hiperplasia reactiva do que propriamente numa neoplasia (Scott et al., 2001).

Esta neoplasia surge com maior frequência em animais jovens, com a incidência a baixar drasticamente após os 3 anos de idade, ainda que possa surgir em qualquer idade (Gross et al., 2005). Cerca de 50% dos casos ocorre em cães com menos de 2 anos (Scott et al., 2001). As raças com maior predisposição são o Scottish terrier, Bull terrier, Boxer, English

cocker spaniel, Retrievers de pêlo liso, Doberman pinscher e Shertland sheepdog (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Não existe predisposição de sexo.

### *Sinais clínicos*

Normalmente, o histiocitoma cutâneo canino apresenta crescimento rápido, de aspecto eritematoso, em forma de placa ou nódulo em cúpula (forma de botão característica), geralmente com menos de 2,5 cm de diâmetro (Gross et al., 2005; Goldschmidt & Hendrick, 2002). Podem ocorrer como massas solitárias ou, ocasionalmente, múltiplas lesões que se desenvolvem num curto período de tempo (Gross et al., 2005).

A presença de alopecia e ulceração é comum, sendo que neste último caso conduz a uma lesão umbilicada (Gross et al., 2005). Surgem com maior frequência na cabeça, orelhas, pescoço e extremidades, mas podem ocorrer em qualquer local (Gross et al., 2005). Uma pequena percentagem de cães irá desenvolver histiocitoma cutâneo múltiplo simultaneamente ou sequencialmente ao aparecimento da primeira lesão solitária (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Na grande maioria dos casos, as lesões sofrem regressão espontânea e, uma vez que essa regressão se tenha iniciado, podem desaparecer em dias (Gross et al., 2005). Os factores que determinam a regressão são desconhecidos; independentemente deste facto, a regressão é mediada pelas células T  $\alpha\beta$  CD8<sup>+</sup> (Moore, Schrenzel, Affolter, Olivry & Naydan, 1996). Esta regressão caracteriza-se pela infiltração de linfócitos maduros (Fulmer & Mauldin, 2007).

A linfodenopatia é provavelmente mais comum do que apreciada clinicamente (Gross et al., 2005). Os histiocitomas surgem a partir das células de Langerhans e, como tal, têm tendência a migrar para os linfonodos drenantes. Esta migração conduz a linfodenopatia não dolorosa e pode ser observada tanto em lesões solitárias como em lesões múltiplas (Gross et al., 2005). Normalmente, esta linfodenopatia regride ao mesmo que tempo que as lesões (Gross et al., 2005). O histiocitoma é uma neoplasia localmente agressiva mas o seu potencial de metastização não é muito elevado (Morris, McInnes, Bostock, Hoather & Dobson, 2002).

### *Diagnóstico*

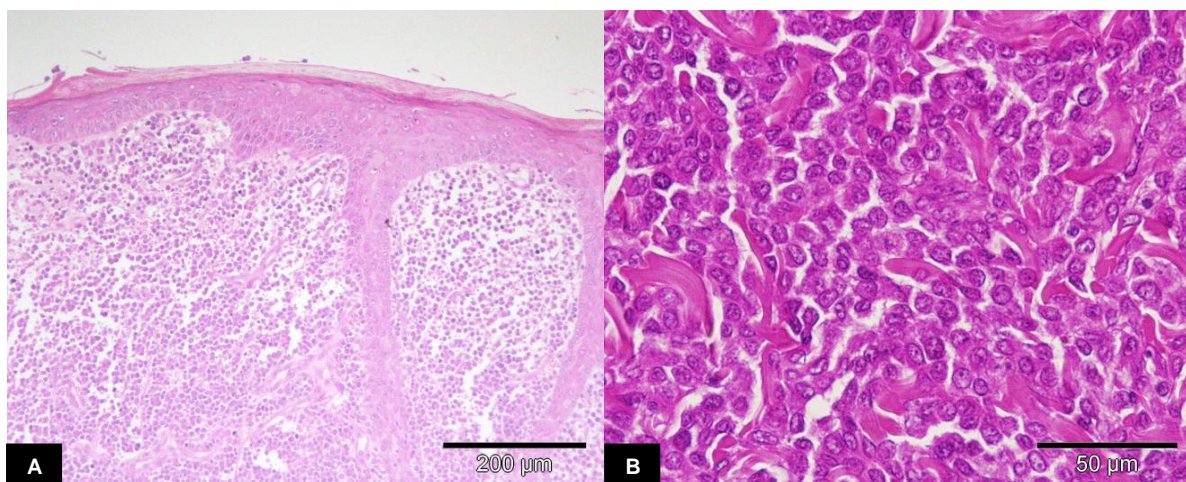
Os histiocitomas cutâneos são diagnosticados facilmente por citologia, mas a histopatologia, conjuntamente com a imunohistoquímica, fornecem o diagnóstico positivo.

A aparência histológica varia grandemente, dependendo do tempo da lesão, do grau de necrose e da eventual presença de inflamação secundária (Hendrick et al., 1998). Tipicamente, existe uma infiltração dérmica de células redondas moderadamente pleomórficas e densamente conciliadas, dispostas em cordões e camadas (Hendrick et al., 1998) (Figura 6). O estroma acha-se em pequena quantidade ou não existe, e as estruturas



anexas estão obliteradas. As células estendem-se desde a junção derme-epiderme (em que a presença de cordões é mais proeminente) até à derme profunda e panículo. As porções mais profundas da neoplasia tendem a ser mais estreitas que as porções próximas da epiderme, conferindo ao tumor um perfil semelhante a um trapézio (Hendrick et al., 1998; Gross et al., 2005). As células neoplásicas evidenciam uma aparência histiocitária, com núcleo em forma de feijão a ovóide e com um moderado citoplasma ligeiramente eosinofílico (Hendrick et al., 1998). As figuras mitóticas são numerosas, mas a atipia nuclear e as formas multinucleadas são raras. Em alguns tumores, é possível encontrar aglomerados de células neoplásicas que infiltram a epiderme, mimetizando os abscessos de Pautrier do linfossarcoma cutâneo (Hendrick et al., 1998). Densos agregados de linfócitos e plasmócitos maduros são frequentemente encontrados na base do tumor, e presume-se que sejam uma consequência da resposta imunitária do hospedeiro e responsáveis pela regressão da neoplasia (Hendrick et al., 1998). Uma pequena percentagem dos cães irá exibir múltiplos histiocitomas cutâneos sincrônica ou sequencialmente, provavelmente devido a alterações da imunidade do hospedeiro (Hendrick et al., 1998).

Figura 6 – Epiderme e derme preenchidas por histiócitos (HE, 100x) (A), com pormenorização (HE, 400x) (B). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].



A imunofenotipagem também tem sido utilizada como meio de diagnóstico. Neste sentido, esta neoplasia apresenta um perfil típico das células de Langerhans (Moore et al., 1996). As células de Langerhans expressam, tanto no Homem como no cão, o Complexo de Histocompatibilidade Maior II e uma variedade de antígenos leucocitários característicos das células dendríticas (Moore et al., 1996). Estes incluem CD1a, CD1b, CD1c e CD1e (Moore et al., 1996). O histiocitoma canino expressa moléculas CD1 (a, b, c), CD11c e o Complexo de Histocompatibilidade Maior II (Moore et al., 1996). Também podem ser identificados pelo factor XIIIa, uma enzima da cascata de coagulação (Moore et al., 1996). Não expressam as moléculas Thy-1 ou CD4, ao contrário do que acontece na variante

humana. O histiocitoma cutâneo expressa também a caderina-E (Baines, McInnes & McConnel, 2008). Na epiderme, a expressão de CD1a é o marcador mais fiável das células de Langerhans (Moore et al., 1996). A sobre-expressão da integrina  $\beta 1$  (VLA-4), CID1 b, CD44 e ICAM-1 verifica-se numa variável proporção de histiocitomas, sendo particularmente prevalente (90%) (Moore et al., 1996). Não apresentam imunorreatividade à proteína p27 e possuem moderada a marcada imunorreatividade à proteína p21 (Wu, Hayashi & Inoue, 2004). Os critérios imunohistoquímicos mais fiáveis para o diagnóstico do histiocitoma canino consistem na positividade à molécula CD18 e ao Complexo de Histocompatibilidade Maior II, conjuntamente com negatividade às moléculas CD3 e CD79a (Fernandez, West, Jackson & Kidney, 2005). Adicionalmente, são frequentemente positivos com a vimentina, ocasionalmente positivos à lisozima (cerca de 35 % dos tumores) e geralmente negativos ao S-100 (Scott et al., 2001; Goldschmidt & Hendrick, 2002).

### *Tratamento*

Estas neoplasias devem ser rapidamente removidas antes que entrem em regressão (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Como tal, a amputação digital está recomendada. A nível cutâneo, por outro lado, poderá ser razoável manter observação sem tratamento, uma vez que estas lesões têm tendência a regredir dentro de 3 meses (Hlinica, 2011). A crioterapia está também descrita (Hlinica, 2011).

### *Prognóstico*

Tendo em conta as características desta neoplasia, o prognóstico é favorável.

## **2.5. Mastocitoma**

### *Etiologia*

O mastocitoma é uma neoplasia maligna composta por mastócitos de diferenciação variável (Hendrick et al., 1998).

A etiologia desta neoplasia é desconhecida. Em algumas ocasiões, o mastocitoma cutâneo tem sido associado a uma resposta inflamatória crónica ou à aplicação tópica e sistemática de irritantes cutâneos (Thamm & Vail, 2007). Não existem evidências epidemiológicas que sugiram uma transmissão horizontal (Thamm & Vail, 2007). Estão descritas algumas alterações genéticas que predispoem o animal ao desenvolvimento de mastocitoma: alteração da proteína antitumoral p53, perturbações na expressão das proteínas p21e p27 (reguladoras do ciclo celular) e mutação do proto-oncogene c-kit (que se caracteriza por duplicações em tandem – estas duplicações têm como consequência a activação do receptor da tirosina quinase e subsequente proliferação de mastócitos) (Thamm & Vail,

2007). Aparentemente, existem receptores citosólicos para as hormonas sexuais femininas presentes nos mastocitomas, cujo papel ou importância se desconhece (Thamm & Vail, 2007).

O mastocitoma cutâneo é uma neoplasia comum no cão, representando cerca de 16 a 21% de todas as neoplasias cutâneas (Thamm & Vail, 2007). Num estudo envolvendo 2587 casos, os locais afectados foram: cabeça (9,8%), membro anterior (13,6%), membro posterior (24,6%), pescoço (4,6%), zona lombar (1,9%), tórax (14,7%), abdómen (17,2%), períneo (3,0%), cauda (1,2%) e escroto (3,8%) (Goldschmidt & Schofer, 1992). Tumores múltiplos foram relatados em 5,5% dos casos (Goldschmidt & Schofer, 1992). Não parece existir predilecção de sexo; no entanto, as fêmeas esterilizadas parecem apresentar maior risco de desenvolver mastocitoma com lesões múltiplas (Mullins et al., 2006).

A idade média dos animais afectados é de 8 anos, mas os mastocitomas podem surgir a partir dos 3 meses (Gross et al., 2005; Thamm & Vail, 2007). As raças com maior predisposição são: Boxer, Boston terrier, Bull terrier, Bullmastiff, Stradfordshire terrier, Fox terrier, English bulldog, Dachshunds, Labrador e Golden retriever, Beagle, Pug, Shar pei, Leão da Rodésia e Weimaraner (Gross et al., 2005). Ainda que os Boxers apresentem maior risco de desenvolver mastocitoma (representam cerca de 50% dos animais afectados), desenvolvem formas cujo grau histológico varia de baixo a moderado, apresentando dessa forma melhor prognóstico (Thamm & Vail, 2007).

#### *Sinais clínicos*

O mastocitoma canino é referido como o “grande imitador”, pela sua capacidade de mimetizar clinicamente qualquer lesão dérmica primária ou secundária, incluindo máculas, pápulas, nódulos, tumores e crostas (Goldschmidt & Schofer, 1992; Couto, 2011a). Aproximadamente 10 a 15% de todos os mastocitomas caninos são clinicamente indistinguíveis dos lipomas (Couto, 2011a).

Os mastocitomas cutâneos caninos ocorrem tanto como massas dermoepiteliais (isto é, uma massa superficial que se move com a pele) ou como massas subcutâneas (a pele que recobre a massa movimenta-se livre e independentemente sobre o tumor) (Couto, 2011a). Os mastocitomas podem ser solitários ou multicêntricos; lesões múltiplas podem ser observadas síncrona ou sequencialmente. Múltiplos tumores ocorrem em cerca de 10 a 15% dos casos (Gross et al., 2005). Mayer (2006) refere que há presença de múltiplos tumores cutâneos em 14 a 44% dos casos e em 56% dos Pugs com mastocitoma.

A aparência destes tumores correlaciona-se com o grau de diferenciação histológico (Thamm & Vail, 2007). Os mastocitomas bem diferenciados tendem a ser solitários, com 1 a 4 cm de diâmetro, de crescimento lento e consistência esponjosa, e estão presentes há pelo menos 6 meses (Thamm & Vail, 2007). Não tendem a ulcerar mas pode existir uma zona de alopecia sobre a lesão (Thamm & Vail, 2007). Os mastocitomas não diferenciados tendem a

apresentar crescimento rápido, com lesões ulceradas e que atingem grandes dimensões (Thamm & Vail, 2007). Os tecidos envoltivos podem inflamar e edemaciar, e pequenos nódulos satélites podem desenvolver-se nos tecidos vizinhos (Thamm & Vail, 2007). Os tumores de diferenciação intermédia apresentam características entre os dois graus descritos anteriormente (Thamm & Vail, 2007).

De forma geral, a dimensão dos mastocitomas varia entre vários milímetros a 30 cm de diâmetro (Goldschmidt & Schofer, 1992). A epiderme pode apresentar-se ulcerada, alopecica, hiperémica ou sem alterações (Goldschmidt & Schofer, 1992). Ocasionalmente têm-se observado casos em que ocorre uma ligeira descoloração laranja/amarela (Goldschmidt & Schofer, 1992). O tumor pode apresentar-se proeminente ou não, intradérmico e bem demarcado do parênquima envolvente, ou infiltrar-se para o tecido subcutâneo e músculo (Goldschmidt & Schofer, 1992). À palpação, o tumor pode ser muito firme, mimetizando os fibromas dérmicos, ou possuir uma consistência branda, mimetizando o lipoma ou o hemangiopericitoma (Goldschmidt & Schofer, 1992). Por vezes, as lesões apresentam-se com ulceração difusa severa da epiderme, com inflamação secundária, hiperémia e não formando os habituais nódulos intradérmicos distintos (Goldschmidt & Schofer, 1992).

Ocasionalmente, a manipulação cutânea durante o exame físico da massa neoplásica pode resultar em desgranulação mastocitária e subsequente eritema, formando um halo em torno dos tecidos envoltivos, um fenómeno designado por sinal de Darier (Thamm & Vail, 2007). Está também descrita uma forma visceral de mastocitoma, frequentemente referida como mastocitose disseminada ou sistémica, comportando-se como uma malignidade hematopoiética (Thamm & Vail, 2007). No cão, o mastocitoma visceral é quase sempre precedido por uma lesão cutânea primária indiferenciada (Thamm & Vail, 2007). É frequente ocorrer linfadenopatia, esplenomegália, hepatomegália e presença de mastócitos neoplásicos na medula óssea e sangue (Thamm & Vail, 2007).

A maior parte dos cães apresenta um hemograma normal, embora possa existir eosinofilia (por vezes marcada), basofilia, mastocitemia, neutrofilia, trombocitose ou anemia, ou ainda uma combinação destas alterações (Couto, 2011a). As alterações bioquímicas são pouco comuns (Couto, 2011a).

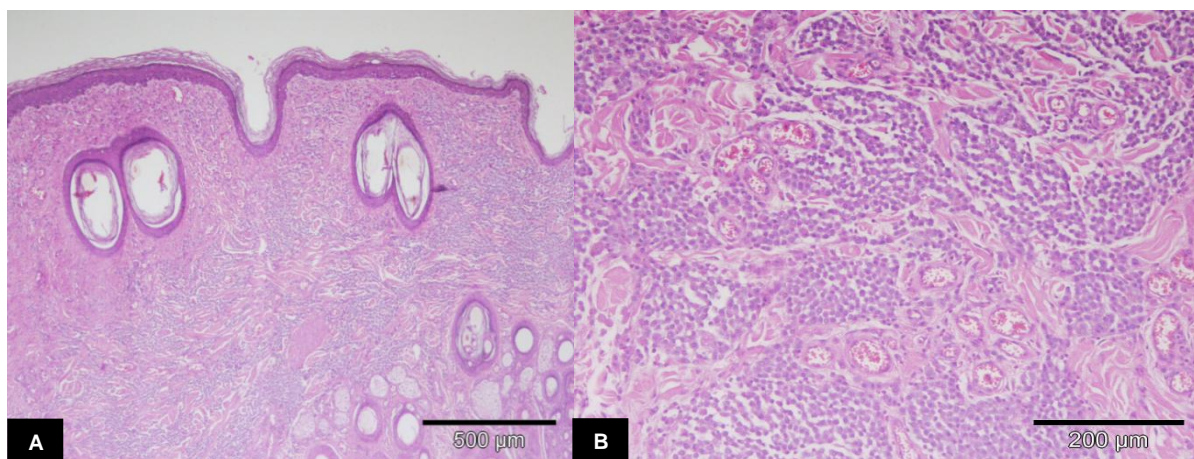
Adicionalmente, existem outros sinais sistémicos que podem funcionar como indicadores da presença de mastocitoma disseminado ou de um processo de metastização em curso: ulceração gastrointestinal com perfuração e peritonite (com consequente vômito, anorexia, melena e dor abdominal), hemorragia local, aumento do tempo de cicatrização e choque (Thamm & Vail, 2007).

### Diagnóstico

Como já descrito para outras neoplasias, a radiografia poderá ser útil no diagnóstico do mastocitoma digital, uma vez que pode revelar a presença de lise óssea.

De forma geral, os mastocitomas caninos são massas dérmicas ou subcutâneas não encapsuladas, compostas por células redondas dispostas em cordões e camadas (Gross et al., 2005). Os tumores raramente se estendem até à junção derme-epiderme, não se visualizando agregados de mastócitos intraepidermicamente (Gross et al., 2005). Nas pequenas lesões, a epiderme encontra-se geralmente intacta, enquanto nas lesões de maiores dimensões esta pode apresentar-se ulcerada (Goldschmidt & Schofer, 1992).

Figura 7 – Presença abundante de mastócitos dispersos pela epiderme e pela derme (HE, 40x) (A), com evidência da presença de mastócitos na derme (HE, 100x) (B). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].



A maior parte dos mastócitos neoplásicos apresentam grânulos citoplasmáticos que coram de azul-cinza com hematoxilina/eosina ou de violeta com colorações metacromáticas (Hendrick et al., 1998) (Figura 7). As células mais anaplásicas tendem a perder a sua granulação, mas outras características, como a presença de um infiltrado eosinofílico (uma característica proeminente da maioria dos mastocitomas caninos) e de colagenólise multifocal, auxiliam no diagnóstico (Hendrick et al., 1998). Os tumores evidenciam uma aparência altamente variável, dependendo do grau de desgranulação e da severidade da hiperemia e edema presentes (Hendrick et al., 1998). É também possível encontrar uma extensa necrose, dificultando a avaliação das margens cirúrgicas (Hendrick et al., 1998). Alguns tumores possuem uma extensa esclerose com um número relativamente pequeno de mastócitos (Hendrick et al., 1998).

Os mastocitomas podem ser classificados em 3 graus (Hendrick et al., 1998). A utilidade desta classificação reflecte-se no prognóstico e, consequentemente, fazem variar as medidas terapêuticas (Goldschmidt & Schofer, 1992).

O grau I corresponde a tumores cutâneos bem diferenciados, com uma taxa de sobrevivência aos 3<sup>1/2</sup> anos de aproximadamente 90% (Hendrick et al., 1998). O grau II corresponde a tumores moderadamente diferenciados, com uma taxa de sobrevivência aos 3<sup>1/2</sup> anos de aproximadamente 55% (Hendrick et al., 1998). O grau III corresponde a tumores mal diferenciados, com uma taxa de sobrevivência aos 3<sup>1/2</sup> anos de aproximadamente 15% (Hendrick et al., 1998).

Esta classificação em graus não é um indicador fiável quanto ao prognóstico, uma vez que tumores de baixo grau acabam por desenvolver multicentricidade e metastizam ou, contrariamente, tumores de elevado grau não apresentam qualquer indício de metástases ou recorrência após excisão cirúrgica (Goldschmidt & Schofer, 1992).

A recorrência é comum nos locais de excisão cirúrgica (Goldschmidt & Schofer, 1992). Tal deve-se à natureza infiltrativa do tumor, particularmente aqueles que são mixomatosos, em que as margens do tecido tumoral são difíceis de indentificar intracirurgicamente (Goldschmidt & Schofer, 1992).

A metastização ocorre principalmente por via linfática para os linfonodos satélite da região afectada, produzindo muitas vezes uma linfadenopatia que é palpável (Goldschmidt & Schofer, 1992). A realização de uma PAAF destes linfonodos pode revelar-se importante para o estabelecimento do diagnóstico de metastização. Ocasionalmente a neoplasia não metastiza no linfonodo drenante, acabando apenas por fazê-lo no 2º ou 3º linfonodo regional (por exemplo, um mastocitoma digital no membro posterior pode metastizar para os linfonodos ilíaco ou sublombar) (Couto, 2011a).

Os linfonodos com dimensões normais podem conter metástases, pelo que se deve realizar uma PAAF dos linfonodos drenantes respeitantes à neoplasia, independentemente da sua dimensão (Couto, 2011a).

O verdadeiro potencial de metastização do mastocitoma canino é desconhecido (Thamm & Vail, 2007). Segundo dados obtidos a partir de necropsias, a taxa de metastização pode ser tão elevada quanto 96% (Thamm & Vail, 2007). O potencial de metastização de tumores bem diferenciados é baixa (inferior a 10%) e o potencial dos mastocitomas de grau intermédio é de baixo a moderado. A taxa de metastização de tumores indiferenciados varia de 55 a 96% (Thamm & Vail, 2007).

### *Tratamento*

Existem diversas modalidades de tratamento descritas para o mastocitoma cutâneo: remoção cirúrgica, radioterapia, criocirurgia, hipertermia, quimioterapia, braquiterapia intralesional, terapia fotodinâmica, corticosteróides aplicados intralesionalmente e administração de água desionizada intralesionalmente (Thamm & Vail, 2007). A cirurgia e a radioterapia são as opções de tratamento com maior sucesso; a quimioterapia também é uma opção fiável (Thamm & Vail, 2007).



O tratamento de eleição para pequenas neoplasias solitárias consiste na remoção cirúrgica, com amplas margens cirúrgicas, estando recomendado margens com 3 cm (Thamm & Vail, 2007). No caso dos mastocitomas digitais, a cirurgia consiste também no método terapêutico de eleição. A ressecção cirúrgica completa em animais sem evidências de metástases irá resultar numa remissão a 1 ano de 90% (Dernell, 2005). Caso a ressecção seja incompleta, dever-se-á recorrer à radioterapia, sendo esperado uma taxa de remissão a 1 ano de 80-90% (Dernell, 2005). Caso a cirurgia permita uma ressecção completa de múltiplos mastocitomas cutâneos, o intervalo livre de doença pode atingir os 1917 dias e uma taxa de sobrevivência a 1 ano e 2-5 anos de 87 e 85%, respectivamente (Mullins et al., 2006). No caso da existência de múltiplos mastocitomas cutâneos de grau II, tratados cirurgicamente e com prednisona, o tempo médio de vida é de 1597 dias (Mullins et al., 2006).

Os mastocitomas de grau intermédio com envolvimento dos linfonodos regionais devem ser tratados tão agressivamente quanto os tumores de grau elevado, ainda que apresentem melhor prognóstico (Thamm & Vail, 2007).

Apenas 30% dos mastocitomas com margens cirúrgicas incompletas reincidentem (Thamm & Vail, 2007). Ainda assim, uma ressecção cirúrgica incompleta conduz a maiores taxas de recorrência ou a tempos de sobrevivência menores (ou ambos). Nestes casos, pode-se administrar prednisona como medida terapêutica adjuvante, mas o tempo médio de recorrência é de 92 dias (Selting, 2006).

A radioterapia, como já referido, é uma opção de tratamento efectiva nos mastocitomas com ressecção cirúrgica incompleta. Segundo um estudo, os animais com mastocitomas de grau II e estadio 0 tratados pós-cirurgicamente com radioterapia por si só ou com prednisona, apresentaram uma taxa livre de doença a 1 ano de 97% e de 93% a 3 anos após tratamento (Mayer, 2006). Num outro estudo com mastocitomas do mesmo tipo, a taxa livre de doença a 1 ano é de 94% e a 2, 3, 4 e 5 anos de 86%; a taxa de sobrevivência a 1 ano foi de 100% e a 2-5 anos de 96% (Mayer, 2006). O tempo médio de vida dos animais tratados com radioterapia, com ou sem prednisona, é de 32,7 meses (Mayer, 2006). O intervalo médio livre de doença em animais com tumor de grau II e metastização nos linfonodos regionais tratados pós-cirurgicamente com radioterapia e com prednisona oral é de 41 meses – a radioterapia é, portanto, útil no tratamento de animais com metastização nos linfonodos regionais (Mayer, 2006). Em animais com tumores de grau III e sem metastização dos linfonodos regionais, a radioterapia permite obter um tempo médio de sobrevivência de 28 meses e uma taxa de sobrevivência de 71% após o tratamento (Mayer, 2006).

Pode-se também recorrer a terapia sistémica adjuvante, nomeadamente através do uso de corticosteróides e de agentes de quimioterapia. A quimioterapia está particularmente indicada nos mastocitomas de grau II e nos casos em que existem evidências de metastização. A prednisona permite, por outro lado, reduzir significativamente o tumor; 87%

dos animais tratados pré-cirurgicamente com prednisona obtiveram uma redução do volume tumoral em 25% ou mais, com uma média de redução de 81% (Stanclift & Gilson, 2008). A utilização de terapêutica sistêmica tendo como único agente a prednisona está muitas vezes associada a respostas terapêuticas de curta duração (30 dias) e pode induzir resistência farmacológica (Dernell, 2005). Neste sentido, torna-se necessário recorrer a protocolos terapêuticos que recorram a múltiplos agentes ou a outros agentes de quimioterapia, como a vincristina, lomustina e ciclofosfamida.

Quando se combina a vinblastina com a prednisona, é possível obter regressão tumoral em 47% dos casos por um período de 154 dias (Rassnick et al., 2008). A taxa inicial de resposta é de 7-40% (Selting, 2006). Esta combinação oferece uma taxa de sobrevivência a 1 ano para tumores de grau III de 45% e uma taxa de sobrevivência a 1 ano para tumores de grau II de 90% (Selting, 2006). Contudo, alguns mastocitomas cutâneos expressam a glicoproteína P (Pgp), a principal proteína responsável por resistências farmacológicas, e os glucocorticóides parecem induzir a expressão da Pgp, tendo, portanto, um possível efeito negativo na resposta antitumoral à vinblastina (Rassnick et al., 2008).

A vinblastina na dose de 2 mg/m<sup>2</sup> produz apenas resposta terapêutica em 11,8% dos casos; contudo, quando combinada com a prednisona, obtém-se uma resposta terapêutica global de 47%, e se a estes 2 fármacos se adicionar a ciclofosfamida, a resposta terapêutica sobe para 64% (Rassnick et al., 2008). Deste modo, é possível afirmar que os 2 fármacos mais frequentemente utilizados em protocolos de quimioterapia para o tratamento do mastocitoma, a prednisona e a vinblastina, apresentam uma baixa eficácia, com uma taxa de resposta terapêutica inferior a 50%; ainda assim, conseguem providenciar maiores períodos de sobrevivência que a cirurgia por si só (Taylor, Gear, Hoather & Dobson, 2009; Thamm, Turek & Vail, 2006).

Alternativamente, pode-se combinar a prednisona com clorambucil; esta combinação oferece uma taxa de resposta ligeiramente inferior às combinações com prednisona previamente referidas, mas o período de sobrevivência é semelhante. Mais especificamente, a combinação de prednisona com clorambucil permite obter um tempo médio de sobrevivência de 143 dias, um período livre de doença de 116 dias e uma taxa de remissão de 38%; por outro lado, a combinação de prednisona, vinblastina e ciclofosfamida, sendo a que oferece melhores respostas terapêuticas, apresenta uma taxa de remissão de 63%, um tempo médio de sobrevivência de 145 dias e um período livre de doença de 74 dias (Taylor et al., 2009). A lomustina tem sido utilizada para o tratamento de tumores refractários ou em conjunto com a vinblastina como primeira linha de tratamento. Quando usada isoladamente, obtém-se uma resposta terapêutica em 40% dos casos; quando combinada com a vinblastina, oferece uma taxa de resposta de 77,8%, com uma resposta completa em 61% dos casos, sendo que a duração da resposta terapêutica é de 10 meses (Simon, 2006).



### *Prognóstico*

O grau histológico é um forte factor prognóstico que é altamente preditivo do comportamento biológico tumoral e do curso clínico (Thamm & Vail, 2007). A maior parte dos tumores de grau II são considerados benignos, mas uma proporção destas neoplasias irá metastizar para os linfonodos regionais e para outras localizações (Romansik, Reilly, Kass, Moore & London, 2007). Deste modo, há estudos que apontam um tempo médio de vida de 51 semanas para tumores bem diferenciados, 28 semanas para tumores de diferenciação intermédia e de 18 semanas para tumores pouco diferenciados (Gross et al., 2005). Por outro lado, há um estudo que indica que o tempo médio de vida aos 1500 dias é de 93% para tumores de grau I, 44% nos tumores de grau II e de 6% para tumores de grau III (Gross et al., 2005). Outro estudo indica ainda que a taxa de sobrevivência aos 24 meses após aplicação de medidas terapêuticas (cirurgia, radioterapia, quimioterapia) é de 54% em animais com mastocitomas de grau II e de 6% em mastocitomas de grau III (Gross et al., 2005). Dernell (2005) afirma que os animais com tumores em fase de metastização ou de grau III apresentam um período de sobrevivência inferior a 6 meses. Enquanto os tumores de grau I apresentam taxas de sobrevivência superiores a 80%, a taxa de sobrevivência de tumores de grau II tratados apenas com cirurgia é de aproximadamente 40-50% e a taxa de sobrevivência de tumores de grau III, também tratados apenas com cirurgia, é inferior a 10% (Selting, 2006). Por outro lado, Thamm & Vail (2007) afirmam que a maior parte dos cães com tumores bem diferenciados (80 a 90%) e aproximadamente 75% dos cães com tumores moderadamente diferenciados apresentam um longo período de sobrevivência após excisão cirúrgica completa.

Os animais com tumores indiferenciados tratados cirurgicamente tipicamente perecem dentro de 1 ano como consequência de recorrência local ou metastização (Thamm & Vail, 2007). O tempo de sobrevivência em animais com múltiplos tumores cutâneos é semelhante ao tempo de sobrevivência de animais com lesões cutâneas únicas (Mayer, 2006). Aparentemente, a aplicação ou não de margens de segurança durante a excisão cirúrgica não se reflecte no tempo médio de vida aos 12 e 24 meses (Gross et al., 2005).

Os mastocitomas com localização no períneo, escroto, prepúcio e dígitos aparentam possuir maior agressividade (Gross et al., 2005). Ainda assim, estudos recentes demonstram que a localização inguinal ou prepucial não é necessariamente um factor de prognóstico negativo (Selting, 2006). Segundo alguns estudos, o tempo médio de vida e o intervalo livre de doença é comparável aos mastocitomas com outras localizações (Mayer, 2006). O grau do tumor e o seu comportamento (grau III e/ou recorrente) são mais importantes para estas localizações. Os animais com múltiplos tumores (cerca de 10% dos mastocitomas caninos) são categorizados como pertencendo ao estadio III, mas podem não apresentar pior prognóstico que os estadios inferiores, desde que a doença se mantenha cutânea (Selting, 2006).

Estudos moleculares parecem também fornecer informações sobre o prognóstico dos mastocitomas. Os mastocitomas são vimentina e  $\alpha$ -1-antitripsina positivos. Estes estudos moleculares têm recorrido a moléculas como o Ki-67, as AgNORs, PCNA e o proto-oncogene c-Kit. A quantidade de AgNORs por núcleo correlaciona-se com a taxa de proliferação celular. As mutações neste proto-oncogene estão associadas a maiores graus histológicos e a proteínas citoplasmáticas KIT aberrantes estão associadas a uma diminuição do período livre de doença e a uma taxa de sobrevivência global menor; simultaneamente, a presença de proteínas KIT aberrantes conduz a uma maior proliferação de mastócitos (Webster, Yuzbasiyan-Gurkan, Miller, Kaneene & Kiupel, 2007).

O índice de proliferação (com base no antigénio Ki-67 avaliado por imunohistoquímica com anticorpos MIB-1) é significativamente mais alto em tumores de grau III (21,17%) que em tumores de grau II (13,32%) e que em tumores de grau I (5,95%) (Gross et al., 2005). A proteína Ki-67 é melhor para identificar mastocitomas que estejam associados com um período de sobrevivência menor (Webster et al., 2007). A análise quantitativa das AgNORs tem sido utilizada para prever o prognóstico dos mastocitomas caninos, em que as maiores contagens têm sido registadas nos mastocitomas pouco diferenciados quando comparados com os mastocitomas muito diferenciados (Gross et al., 2005). As AgNORs têm sido correlacionadas com o grau histológico e com o curso clínico pós-cirúrgico, em que maiores contagens estão associadas a pior prognóstico, sendo uma medida indirecta de proliferação celular; por outro lado, podem ser tão ou mais preditivas do comportamento biológico que o grau histológico (Romansik et al., 2007).

Outro indicador molecular que tem sido utilizado é as metaloproteinases matriciais 2 e 9 (enzimas que clivam a matriz extracelular), sendo importantes factores no desenvolvimento do mastocitoma (Gross et al., 2005). A presença destas gelatinases está aparente e directamente relacionadas com o grau de malignidade que esta neoplasia irá apresentar posteriormente. Adicionalmente, as mutações do proto-oncogene c-Kit estão associadas com mastocitomas de maior grau (Gross et al., 2005). As mutações no proto-oncogene c-Kit estão presentes em 16% dos mastocitomas (Webster, 2007). O aumento da coloração citoplasmática da proteína KIT está correlacionado com o aumento da taxa de recorrência local e diminuição do tempo médio de vida (Gross et al., 2005). Os valores de PCNA surgem mais elevados em tumores com tendência para metastizar e recorrer, e é considerado um bom indicador de recorrência tumoral aos 6 meses (Romansik et al., 2007).

O índice mitótico tem também sido utilizado como indicador de prognóstico. Demonstrou-se que a determinação deste índice é um forte indicador do prognóstico. Existe uma correlação directa entre o grau tumoral e o índice mitótico, com os tumores de grau III a apresentarem maiores índices mitóticos (Romansik et al., 2007). Os tumores de grau II com índice mitótico superior a 5 possuem um tempo médio de vida extremamente curto (3 meses) quando

comparados com tumores de grau II com índice mitótico inferior a 5 (80 meses) (Romansik et al., 2007).

## **2.6. Hemangiossarcoma cutâneo**

### *Etiologia*

Os hemangiossarcomas são neoplasias malignas das células endoteliais vasculares. São também designados por angiossarcomas e hemangioendoteliomas malignos. Os hemangiossarcomas pouco diferenciados e os linfangiossarcomas frequentemente não podem ser diferenciados com base nas suas características morfológicas, sendo referidos como angiossarcomas (Gross et al., 2005). A sua etiologia é desconhecida. Os hemangiossarcomas da pele glabra e pouco pigmentada parecem ser induzidos pela luz solar.

Esta neoplasia corresponde a menos de 1% dos tumores cutâneos e subcutâneos do cão, sendo mais raros que os hemangiomas, e constituem 13% da totalidade dos hemangiossarcomas (Goldschmidt & Shofer, 1992; Clifford, Mackin & Henry, 2000).

As raças que apresentam significativamente maior prevalência de neoplasia vascular cutânea são os Whippet, Bloodhound, Saluki e English pointer (Gross et al., 2005). Por outro lado, as raças com maior predisposição para o desenvolvimento de hemangiossarcomas são: Italian greyhound, Whippet, Irish wolfhound, Vizla, American bull terrier, Dálmata, Boxer, Pastor alemão, Beagle e Golden retriever (Gross et al., 2005; Scott et al., 2001). As raças de pêlo curto com pele pouco pigmentada e animais com pele fina, como os Whippets, Beagles, American bull terriers e Basset hounds, apresentam grande predisposição para o desenvolvimento de neoplasias induzidas pela luz solar (Gross et al., 2005; Bulakowski et al., 2008).

O hemangiossarcoma dérmico e subcutâneo surge com maior frequência entre os 9 e 11 anos de idade, não existindo qualquer predisposição de sexo; no entanto, Schultheiss (2004) refere existir uma ligeira maior predisposição dos machos, numa proporção de 2,1:1 (Sabattini & Bettini, 2009). Os hemangiossarcomas são raros nos cachorros.

Os mastócitos poderão estar envolvidos na progressão e desenvolvimento desta neoplasia, uma vez que são responsáveis pela neovascularização (Woldemeskel & Rajeev, 2010). Existem dados que confirmam que vários mediadores mastocitários possuem actividade angiogénica ao regularem a proliferação de células endoteliais, induzindo vasodilatação, aumentando a permeabilidade vascular e ao degradarem a matriz extracelular (Sabattini & Bettini, 2009).

Os hemangiossarcomas poderão também surgir a partir a partir de hemangiomas pré-existent, mas esta associação não está completamente demonstrada (Hargis, Ihrke, Spangler & Stannard, 1992).

### *Sinais clínicos*

A maioria dos hemangiossarcomas dérmicos caracteriza-se por lesões mal definidas, em forma de nódulos ou placas vermelhas a azul-escuro, com menos de 2 cm de diâmetro, sendo normalmente massas solitárias (Gross et al., 2005; Scott et al., 2001). Os hemangiossarcomas em locais cronicamente expostos à luz solar são frequentemente múltiplos. Os hemangiossarcomas subcutâneos, que normalmente atingem a derme secundariamente, são massas mal circunscritas, de cor vermelho escuro a azul/preto, de consistência esponjosa, que podem medir até 10 cm de diâmetro (Gross et al., 2005; Scott et al., 2001). Os hemangiossarcomas firmes podem não apresentar a típica cor vermelho-violeta, devido à sua escassa vasculatura e consequente pequena quantidade de sangue (Gross et al., 2005). É frequente encontrar alopecia, espessamento da pele, hemorragia e ulceração, independentemente da localização subcutânea ou dérmica da lesão (Scott et al., 2001). Nos casos em que se verificam lesões múltiplas, torna-se difícil identificar se as lesões dérmicas são primárias, consequência de um processo de metastização ou se são parte de uma desordem multicêntrica (Warren & Summers, 2007; Hargis et al., 1992).

Relativamente ao hemangiossarcoma induzido pela luz solar, as zonas com maior predisposição para o desenvolvimento deste tipo particular de hemangiossarcoma são as zonas de pele glabra do abdómen ventral caudal, coxas a nível medial e axilas (Gross et al., 2005). No hemangiossarcoma não induzido pela luz solar, as lesões podem apresentar qualquer localização. Os hemangiossarcomas cutâneos típicos são normalmente de crescimento rápido e encontrados com maior frequência no tronco e extremidades (Scott et al., 2001).

### *Diagnóstico*

A radiografia do membro afectado tem, à semelhança do que sucede com as restantes neoplasias digitais, valor diagnóstico, permitindo revelar lise óssea do dígito envolvido.

Histologicamente, o hemangiossarcoma da pele e tecido subcutâneo apresenta lesões que variam de bem definidas, que são difíceis de distinguir do hemangioma, a lesões altamente anaplásicas (angiossarcomas), que requerem o recurso a imunohistoquímica para confirmar a sua origem nas células endoteliais (Gross et al., 2005). A maior parte dos hemangiossarcomas cutâneos apresentam acantose moderada a severa da epiderme (Gross et al., 2005). A ulceração, trombose, necrose e hemorragia são consequências secundárias a neoplasias de grande dimensão (Gross et al., 2005).

A maioria destes tumores são neoplasias bem diferenciadas, caracterizadas por células endoteliais amplas alinhadas delicadamente em trabéculas de colagénio ou em feixes de colagénio dérmico pré-existente (Gross et al., 2005). As trabéculas formam uma malha de anastomoses de canais preenchidos por sangue de tamanhos variáveis (Gross et al., 2005). Os espaços vasculares dos hemangiossarcomas não são encerrados uniformemente por células endoteliais, dando origem a trabéculas sem saída (Gross et al., 2005). A existência de margens tumorais irregulares é criada pela infiltração e dissecção dos feixes de colagénio (Gross et al., 2005). As células tumorais apresentam uma pequena quantidade de citoplasma e núcleos de grande dimensão hipercromáticos com nucléolos inconspícuos (Gross et al., 2005). A actividade mitótica é de baixa a moderada; podem ser observadas mitoses atípicas ocasionais (Gross et al., 2005).

As características dos hemangiossarcomas de crescente malignidade (ou decrescente diferenciação) são: empilhamento das células tumorais ao longo da lâmina basal, morfologia epitelióide, pleomorfismo nuclear, nucléolos proeminentes, elevado índice mitótico e perda parcial das estruturas vasculares (Gross et al., 2005). Estas características histopatológicas são observadas com maior frequência nos tumores subcutâneos (Gross et al., 2005).

O hemangiossarcoma induzido pela luz solar apresenta características histológicas semelhantes aos hemangiossarcomas não induzidos pela luz solar (Gross et al., 2005). A derme adjacente à massa neoplásica frequentemente contém aglomerados e agregados em forma de placa de vasos sanguíneos não neoplásicos proliferativos ou ectáticos (telangiectasia); pode igualmente estar presente um hemangioma induzido pela luz solar concomitante (Gross et al., 2005). Existem características que demonstram dano solar (elastose e fibrose) na derme. O CEC pode ocorrer na vizinhança do hemangiossarcoma induzido pela luz solar (Gross et al., 2005; Hargis et al., 1992).

Os hemangiossarcomas anaplásicos, ou angiossarcomas de origem vascular, são mais frequentes no tecido subcutâneo, embora se possam observar massas dérmicas (Gross et al., 2005). Esta neoplasia consiste num tumor pouco demarcado, caracterizando-se por apresentar células pleomórficas que se empilham ao longo da lâmina basal (Gross et al., 2005). As células neoplásicas apresentam pelomorfismo nuclear e nucléolos proeminentes. A actividade mitótica é elevada e podem-se observar figuras mitóticas atípicas (Gross et al., 2005).

Há ainda a destacar uma outra variante de hemangiossarcoma, o angiossarcoma epitelióide (ou histiocitóide) (Gross et al., 2005). São tumores compostos predominantemente por células poligonais ou por células fusiformes arredondadas (Gross et al., 2005). O nome deve-se à semelhança que existe com a variante humana (Gross et al., 2005). A origem endotelial desta neoplasia necessita muitas vezes de confirmação por imunohistoquímica (Gross et al., 2005). A actividade mitótica é de moderada a elevada, e ocasionalmente podem ser vistas células tumorais gigantes (Gross et al., 2005). Frequentemente, podem ser

encontrados focos de células com típica diferenciação endotelial, sendo um dado que facilita o diagnóstico (Gross et al., 2005).

Imunohistoquimicamente, os hemangiossarcomas são positivos para a vimentina, proteína S-100, antígeno relacionado com o factor VIII (vWf), colagénio tipo IV e laminina. Há um estudo que indica que o vWf marca 73% dos hemangiossarcomas e o CD31 (PECAM) marca 100% (Scott et al., 2001). O CD31 também reage positivamente com o endotélio dos vasos linfáticos caninos e, como tal, é provavelmente de pequeno ou nenhum valor diagnóstico no que respeita à distinção entre hemangiossarcomas e linfangiossarcomas (Scott et al., 2001). As lectinas não são boas marcadoras para as neoplasias vasculares caninas (Scott et al., 2001). Adicionalmente, o hemangiossarcoma expressa também o factor de crescimento endotelial vascular C (VEGFC) e o VEGFR-3 (Sabattini & Bettini, 2009). Os marcadores vWf e CD31 são úteis na distinção de hemangiossarcomas pouco diferenciados de outras neoplasias (Scott et al., 2001). A vimentina é útil no diagnóstico de variantes atípicas de hemangiossarcoma, como o tipo epitelióide (Sabattini & Bettini, 2009). Esta neoplasia não apresenta mutações da proteína c-Kit (Sabattini & Bettini, 2009). Este tumor expressa igualmente a CD44, que é uma molécula de adesão celular envolvida nas interações célula a célula e célula-matriz, movimento celular, migração celular para os linfonodos e fornece sinais de mediação da hematopoiese e apoptose (Sabattini & Bettini, 2009). Esta molécula confere uma vantagem de crescimento a algumas células neoplásicas, podendo ser um alvo do tratamento anticancerígeno (Sabattini & Bettini, 2009). O índice de proliferação, determinado pelas moléculas MIB-1, não se correlaciona com a diferenciação e pleomorfismo nuclear (Sabattini & Bettini, 2009).

Há que ter em conta que o hemangiossarcoma visceral pode metastizar para a pele, pelo que as neoplasias cutâneas devem ser estadiadas através de hemograma, bioquímica, urianálise, radiografias torácicas, ecocardiografia e ecografia abdominal (Scott et al., 2001). Outros dados que têm sido associados ao hemangiossarcoma cutâneo incluem a presença de anemia, trombocitopénia, hipofibrinogenémia e outras alterações laboratoriais que sugerem coagulação vascular disseminada (Scott et al., 2001).

### *Tratamento*

A terapia de eleição para esta neoplasia consiste na excisão cirúrgica radical, sendo adequada para tumores dérmicos (Scott et al., 2001; Hnilica, 2011). A cirurgia, uma vez mais, é o principal método terapêutico aplicável ao hemangiossarcoma digital.

A nível dérmico está descrito que nos casos em que se verifica um envolvimento de tecidos mais profundos que a derme, deve-se adicionar para além da cirurgia, quimioterapia com doxorubicina e ciclofosfamida (Hnilica, 2011). A radioterapia é também uma opção terapêutica, mas parece não aumentar o intervalo livre de doença e o tempo médio de vida (Bulakowski et al., 2008). Contudo, mesmo após a aplicação de qualquer forma de

terapêutica, o prognóstico é mau, com frequente recorrência local e metastização, uma vez que se trata de uma neoplasia com elevado potencial de metastização e localmente invasiva (Scott et al., 2001; Sabattini & Bettini, 2009).

### *Prognóstico*

Uma vez que os hemangiossarcomas cutâneos raramente são reportados como uma neoplasia nos cães e o hemangiossarcoma visceral, por vezes, rapidamente metastiza para a pele, o diagnóstico do hemangiossarcoma cutâneo está frequentemente associado a um mau prognóstico (Hargis et al., 1992).

Aparentemente, os hemangiossarcomas cutâneos apresentam a mesma agressividade biológica que a variante visceral (Gross et al., 2005). Têm sido descritas taxas de mortalidade de 96% para um período de 1 ano (Gross et al., 2005). O tempo médio de vida do hemangiossarcoma subcutâneo é de 172 dias (Bulakowski et al., 2008). Nos animais tratados com cirurgia e com quimioterapia (doxorubicina e ciclofosfamida), apresentam um tempo médio de vida de 211 dias (Bulakowski et al., 2008). Se à terapêutica anterior se adicionar vincristina, o tempo médio de vida sobe para 425 dias (Bulakowski et al., 2008).

Outros estudos indicam que não existe diferença entre o hemangiossarcoma superficial do hemangiossarcoma profundo ou induzido pela luz solar (Hargis et al., 1992). Não existem dados que permitam afirmar inequivocamente que o comportamento do hemangiossarcoma dérmico com elastose solar difere do hemangiossarcoma dérmico sem elastose solar (Hargis et al., 1992).

Há estudos que apontam uma taxa de mortalidade de 20% para os hemangiossarcomas cutâneos, enquanto outros afirmam que esta mesma taxa é de 30% para o hemangiossarcoma dérmico induzido pela luz solar ou subcutâneo; contudo, a doença pode arrastar-se por um período de até 3 anos (Gross et al., 2005). Hargis et al. (1992) afirmam que o hemangiossarcoma dérmico com elastose solar apresenta uma evolução clínica longa, uma vez que a transformação maligna é relativamente prolongada; ainda assim, este tipo de hemangiossarcoma possui igualmente potencial de metastização, o que demonstra o seu potencial maligno.

A radioterapia não parece prolongar o intervalo livre de doença e o tempo médio de sobrevivência, levantando a hipótese deste tumor ser relativamente resistente à radioterapia (Bulakowski et al., 2008).

A taxa de metastização é de 20%, em que o pulmão é o órgão mais afectado (Gross et al., 2005). Outros estudos indicam uma taxa de metastização que varia entre 43 a 73% (Bulakowski et al., 2008). O factor mais importante na determinação do prognóstico parece ser o grau de excisão cirúrgica; quanto mais completa for, melhor será o prognóstico (Schultheiss, 2004).

A densidade de mastócitos correlaciona-se com maior risco de metástases e, como tal, quanto maior for essa densidade, pior tenderá a ser o prognóstico (Sabattini & Bettini, 2009).

## **2.7. Osteossarcoma**

### *Etiologia*

O osteossarcoma (OS) é o tumor ósseo primário mais comum no cão, representando 85% de todos os tumores malignos que afectam o esqueleto (Dernell, Ehrhart, Straw & Vail, 2007). É sobretudo uma doença de cães de meia-idade a idosos, com uma média de idade de 7 anos, mas podendo surgir a partir dos 6 meses (Dernell et al., 2007; Goldschmidt & Hendrick, 2002). É classicamente uma neoplasia de cães de raças grandes e gigantes. As raças com maior risco de desenvolverem OS são o São Bernardo, Dogue alemão, Irish setter, Doberman pinscher, Rottweiler, Greyhound, Pastor alemão e Golden retriever, embora o peso o tamanho do animal pareça ser um factor mais predisponente que a raça (Dernell et al., 2007; Couto, 2011b). Parece igualmente existir uma base hereditária que justifica o aparecimento deste tumor. Os machos parecem predispostos (Couto, 2011b).

Cerca de 75% dos OS ocorrem no esqueleto apendicular, enquanto os restantes 25% verificam-se no esqueleto axial (Dernell et al., 2007). A região metafisária dos ossos longos é o local primário de desenvolvimento neoplásico mais comum, sendo que os membros anteriores são duas vezes mais afectados que os membros posteriores e em que o rádio distal e o úmero proximal são os dois locais mais afectados (Dernell et al., 2007). Nos membros posteriores, os tumores estão distribuídos de igual modo pelo fémur distal, tibia distal e tibia proximal, sendo que o fémur proximal é relativamente menos afectado (Dernell et al., 2007). A existência de OS primário distalmente às articulações antebraquio-cárpica e tarsocrural é raro em cães (Dernell et al., 2007).

A multicentricidade do OS à altura do diagnóstico expressa-se em menos de 10% dos casos (Dernell et al., 2007). Está igualmente descrito o desenvolvimento de OS primário com localização extra-esqueleto, nomeadamente na glândula mamária, tecido subcutâneo, baço, intestino, fígado, rim, testículo, vagina, ligamento gástrico, membrana sinovial, meninges e adrenais, embora sejam muito raros (Dernell et al., 2007).

A etiologia desta neoplasia é desconhecida. Tem sido especulada a possível existência de uma causa viral, uma vez que o OS pode ocorrer em ninhadas e pode ser experimentalmente induzido em fetos pela injeção de células neoplásicas, ainda que não tenha sido isolado um vírus (Dernell et al., 2007). No entanto, é possível apontar um conjunto de factores físicos, bem como genéticos e moleculares, que podem contribuir para o desenvolvimento deste tumor ósseo.



Relativamente aos factores físicos, existe uma teoria que defende que uma vez que o OS ocorre sobretudo em ossos que suportam grandes pesos associados a encerramento fisário tardio e em animais de raças pesadas, existem múltiplos pequenos traumas com subsequente dano das células sensíveis da região fisária (Dernell et al., 2007). Este último facto explica o início da neoplasia pela indução de sinais mitogénicos, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de linhagens celulares mutantes. O OS tem também sido associado com implantes metálicos utilizados para redução de fracturas, osteomielite crónica, fracturas sem qualquer tipo de intervenção médica, enfartes ósseos (embora esta relação ainda não esteja bem definida), estando também associado à exposição de radiação ionizante (Dernell et al., 2007). Os factores genéticos e moleculares e a intervenção individual de cada um deles no desenvolvimento de OS estão explicitados na Tabela 7.

Tabela 7 – Factores genéticos/moleculares associados ao OS. Fonte: Dernell et al., 2007.

Factor	Comentários
p53	Mutado e/ou sobre-expresso
IGF-1/IGF-1R	Pode contribuir para o fenótipo maligno
HGF/c-Met	Pode contribuir para o fenótipo maligno
<i>erbB</i> -2/HER-2	Sobre-expresso em diversas linhagens celulares de OS
PTEN	Mutado ou inibido numa grande % de linhagens celulares de OS
<i>sis</i> /PDGF	Sobre-expresso em algumas linhagens celulares de OS
Metaloproteinases matriciais	Sobre-expresso nas linhagens celulares de OS
Ezrina	Ligante da membrana celular ao citoesqueleto associado com o fenótipo metastático
COX-2	Sobre-expresso em algumas linhagens celulares de OS
Factores angiogénicos	Presença de VEGF no plasma de cães com OS; angiostatina presente na urina de cães com OS
Gene da transcriptase reversa da telomerase	Sobre-expresso em algumas linhagens celulares de OS

### *Fisiopatologia e Comportamento Biológico*

O OS é um tumor mesenquimatoso maligno dos osteoblastos, originando uma diversidade de padrões histológicos. Os osteoblastos produzem uma matriz extracelular de substância osteóide, sendo esta a base para o diagnóstico histológico que diferencia o OS de outros sarcomas ósseos (Dernell et al., 2007). O padrão histológico pode variar entre tumores e dentro do mesmo tumor. Existem várias classificações histológicas do OS com base no tipo e quantidade de matriz extracelular produzida e no tipo de características das células: osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, pouco diferenciado e osteossarcoma telangiectásico (Dernell et al., 2007). Independentemente da sua classificação, estes diferentes tipos de OS têm em comum o facto de exibirem frequentemente lise do tecido ósseo normal, com formação de tecido ósseo reactivo pelo perióstio e endóstio e a variável deposição de substância osteóide. A variação pela qual estes processos ocorrem determina a ocorrência de formas de OS predominantemente líticas, proliferativas ou mistas (lesões

simultaneamente líticas e proliferativas) – esta é, também, a classificação radiográfica adoptada.

O OS pode ainda ser classificado como simples (tecido ósseo formado presente numa matriz de colagénio), composto (presença conjunta de tecido ósseo e de tecido cartilágneo) e pleomórfico (anaplástico, apenas com pequenas ilhas de substância osteóide presente) (Weisbrode, 2007). Quanto à sua origem, distingue-se a seguinte classificação: central ou intra-medular, paracortical ou justa-cortical e do perióstio, sendo o OS de tipo central o mais comum (Weisbrode, 2007).

O comportamento histológico do OS é caracterizado por infiltração local agressiva dos tecidos envolventes e rápida disseminação hemática (normalmente para os pulmões) (Couto, 2011b).

O OS apresenta, no local da lesão, efeitos muito agressivos, causando lise, produção de novo tecido ósseo ou ambas as situações. Pode inclusivamente ocorrer fractura patológica do osso afectado (Dernell et al., 2007). A ocorrência de metástases é muito frequente e surge no início do curso clínico da doença, embora geralmente de forma subclínica (Dernell et al., 2007). Ainda que menos de 15% dos casos apresente metástases pulmonares ou ósseas detectáveis radiograficamente à altura do diagnóstico, aproximadamente 90% dos animais irá falecer em consequência do processo de metastização, geralmente para os pulmões, num espaço de um ano quando a amputação é o único meio de tratamento possível (Dernell et al., 2007). A metastização ocorre normalmente por via hematogénea, embora possa existir esporadicamente envolvimento dos linfonodos regionais. Embora os pulmões constituam o órgão mais frequentemente envolvido no processo de metastização, pode existir envolvimento de outros tecidos moles e de outros ossos (Dernell et al., 2007).

### *Sinais clínicos*

Os sinais clínicos mais frequentes dos pacientes com OS de localização apendicular são claudicação e edema do local primário, com palpação que poderá ser dolorosa e que mostra uma consistência do local afectado variável entre firme e brando (Dernell et al., 2007; Couto, 2011b). Poderá, eventualmente, existir história de trauma moderado previamente ao aparecimento de claudicação, podendo conduzir, erradamente, ao diagnóstico de afecções ortopédicas (Couto, 2011b). O animal poderá também apresentar claudicação severa e aguda com fractura patológica concomitante, embora as fracturas patológicas representem apenas 3% de todas as fracturas observadas (Dernell et al., 2007). As fracturas patológicas são comuns nos Greyhounds com OS, mas raras noutras raças (Couto, 2011b). O diagnóstico de OS torna-se altamente suspeito em raças de porte grande e gigante que apresentem claudicação ou edema local das zonas metafisárias.

Os animais afectados com OS raramente apresentam sinais respiratórios como primeiro sinal clínico de metastização pulmonar; pelo contrário, os primeiros sinais são normalmente vagos (Dernell et al., 2007).

Existem igualmente alterações sistémicas em pacientes com OS. Foram documentadas alterações a nível do consumo energético, síntese de proteínas, perdas urinárias de azoto e do fluxo dos hidratos de carbono (Dernell et al., 2007). No entanto, desconhece-se o verdadeiro impacto destas alterações no tratamento ou desfecho da doença.

### *Diagnóstico*

Uma das técnicas de diagnóstico mais importante é a radiologia. À semelhança das restantes neoplasias digitais, o osteossarcoma digital pode evidenciar radiograficamente a presença de lesões osteolíticas ou lesões osteolíticas e proliferativas, com edema dos tecidos moles referentes à segunda e/ou terceira falanges; eventualmente, também se poderá verificar reacção periosteal (Dennis, Kirberger, Barr & Wrigley, 2010).

A histopatologia é um meio auxiliar de diagnóstico que permite o diagnóstico definitivo de OS.

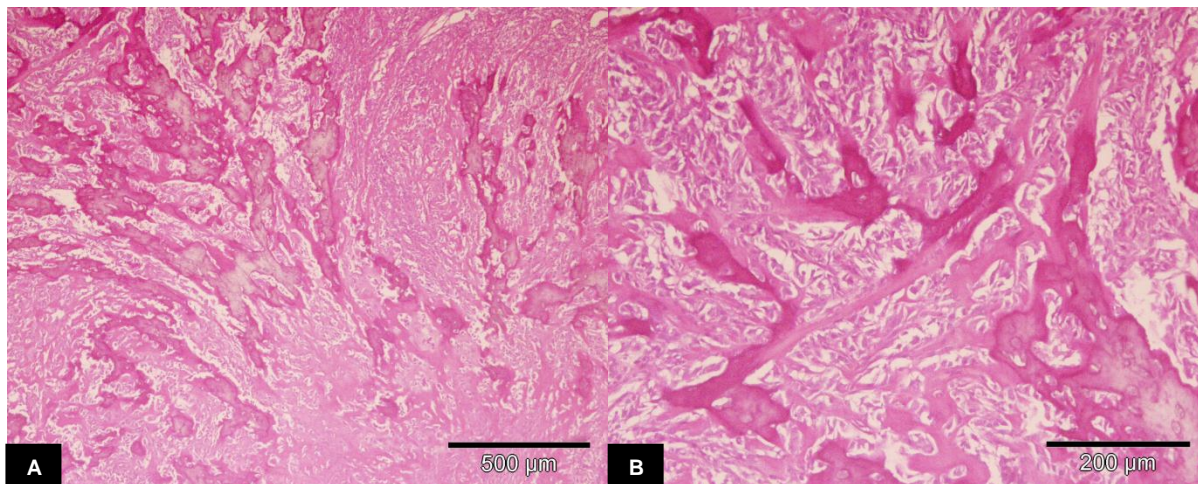
Histologicamente, os OS podem variar grandemente na sua aparência histológica, mas em todos os casos o diagnóstico final é baseado na existência de produção de substância osteóide e/ou novo tecido ósseo por células mesenquimatosas malignas (Goldschmidt & Hendrick, 2002) (Figura 8). Devido à natureza multipotencial das células mesenquimatosas primitivas, a matriz tumoral pode apresentar quantidades variáveis de tecido cartilágneo, colagénio e substância osteóide, mas mesmo em tumores em que o tecido cartilágneo predomina, a presença de substância osteóide denuncia o diagnóstico de OS (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A formação de novo tecido ósseo também ocorre em alguns condrossarcomas mas de forma indirecta, através da ossificação endocondral do tecido cartilágneo tumoral (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A presença de células mesenquimatosas malignas que produzem uma matriz de tecido fibroso ou cartilágneo, em vez de substância osteóide, não exclui o diagnóstico de OS, especialmente se a lesão foi obtida a partir de uma localização preferencial conhecida (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Deste modo, devem-se examinar diferentes áreas do tumor até se detectar a presença de substância osteóide.

As figuras mitóticas são frequentes. A disposição e quantidade de substância osteóide são também muito variáveis.

Em OS osteoblásticos produtivos, o componente osteóide do tumor é abundante, enquanto em OS osteoblásticos não produtivos ou moderadamente produtivos existe pouca produção de substância osteóide (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A formação de novo tecido ósseo a nível do endóstio e do perióstio é uma resposta esperada a uma variedade de lesões

ósseas inflamatórias e neoplásicas, não sendo exclusivo do OS (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Figura 8 – OS digital (HE, 40x) (A), com evidenciação da proliferação neoplásica (HE, 100x) (B). F.L. Madruga & J.B. Cota (2011) [Documento original].



Os tipos histológicos de OS primário são denominados com base no tipo de célula e matriz que produzem. Histologicamente, são classificados como: OS pouco diferenciado, OS osteoblástico, OS condroblástico, OS fibroblástico, OS telangiectásico e OS do tipo células gigantes (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A presença de um tipo histológico dominante é raro, sendo comum a presença conjunta de diferentes tipos de células e características de diferentes subclassificações, o que dificulta a sua classificação histológica final (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

O grau histológico, que fornece indicações sobre a agressividade biológica, tem sido crescentemente utilizado como ferramenta de auxílio para determinar o prognóstico e terapêutica a aplicar (Loukopoulos & Robinson, 2007). No entanto, a sua utilização como factor de prognóstico não é frequente (Kirpensteijn, Kik, Rutteman & Teske, 2002).

### *Tratamento*

O meio de tratamento mais utilizado para o OS consiste na intervenção cirúrgica. No caso particular dos dígitos, as propostas cirúrgicas são a amputação de membro e a ressecção local do dígito (Dernell et al., 2007). A cirurgia de amputação de membro é realizada em função dos ossos envolvidos (Dernell et al., 2007).

Ainda assim, se no momento do diagnóstico houver já envolvimento dos linfonodos regionais, as medidas terapêuticas incluem a cirurgia de amputação do membro afectado ou cirurgia de conservação de membro que, neste último caso, poderá ainda ser aplicada terapia local adjuvante (Dernell et al., 2007).

Quando se opta pela cirurgia de conservação de membro, é possível recorrer a tratamento pré-cirúrgico do membro afectado com outro tipo de terapêuticas, como a radioterapia e a quimioterapia. Estes dois métodos parecem apresentar resultados antagónicos: enquanto a radioterapia por si só não parece apresentar resultados satisfatórios no que concerne ao aumento do tempo de vida e à conservação do membro, a quimioterapia com cisplatina parece reduzir marcadamente a vascularização do tumor, aumentando, consequentemente, o grau de necrose tumoral (Dernell et al., 2007). Os melhores resultados parecem advir da combinação de radioterapia com quimioterapia (Dernell et al., 2007).

A terapia local adjuvante utilizada conjuntamente com a cirurgia de conservação de membro inclui a utilização de quimioterapia e de radioterapia. A radioterapia em doses moderadas combinada com quimioterapia parece ser útil no controlo local da doença, promovendo a necrose do tecido tumoral (Dernell et al., 2007).

A radioterapia promove a necrose da neoplasia óssea primária. Neste sentido, a radiação é utilizada para reduzir as dimensões do tumor primário e aumentar as probabilidades de sucesso do controlo local da neoplasia após a sua remoção cirúrgica (Dernell et al., 2007). Ainda assim, actualmente, a radioterapia está principalmente reservada para o tratamento paliativo da dor óssea (Dernell et al., 2007). Contudo, tem-se procurado nos últimos anos utilizar a radioterapia com fins curativos (Dernell et al., 2007).

A quimioterapia constitui a principal terapêutica sistémica adjuvante utilizada no tratamento do OS (Dernell et al., 2007). O objectivo da quimioterapia é controlar e eliminar as micro e macro metástases, uma das principais causas de morte nesta patologia em particular. Simultaneamente, funciona como complemento do principal método terapêutico, a cirurgia. Os quimioterápicos mais utilizados pertencem aos compostos platinados. A quimioterapia utilizada no tratamento do OS faz uso principalmente de 4 fármacos: a cisplatina, a carboplatina e lobaplatina, e a doxorrubicina. Estes compostos quadruplicaram o tempo médio de sobrevivência em canídeos que receberam um controlo da neoplasia primária adequado, ainda que aproximadamente 80% dos animais morra por complicações relacionadas com metastização (Dernell et al., 2007).

Está demonstrado que a cisplatina aumenta o tempo de sobrevivência dos animais com OS após a amputação do membro e constitui (conjuntamente com o seu análogo, a carboplatina) o tratamento padrão quimioterápico (Dernell et al., 2007). A altura ideal para a utilização da cisplatina, relativamente à amputação, é desconhecida. No entanto, recomenda-se a sua utilização o mais precoce possível, que normalmente consiste no período imediato após a amputação (Dernell et al., 2007). O tempo médio de sobrevivência decorrente da utilização de cisplatina como o único fármaco instituído é de 262 a 413 dias (Dernell et al., 2007). Nos protocolos de quimioterapia, a cisplatina pode ser utilizada como fármaco único ou combinada com a doxorrubicina.

A carboplatina apresenta um tempo médio livre de doença de 257 dias, um tempo médio de sobrevivência de 321 dias e cerca de 35% dos animais apresenta-se vivo após um ano do início do tratamento (Dernell et al., 2007). Pode ser utilizada como fármaco único ou conjuntamente com a doxorrubicina.

A lobaplatina apresenta um intervalo livre de doença após um ano de 22% e uma taxa de sobrevivência após um ano de 32%, valor inferior ao obtido com a carboplatina (Dernell et al., 2007).

A doxorrubicina é um potente agente citotóxico eficaz na quimioterapia adjuvante dos canídeos com OS. Quando usado como agente único, não é tão eficaz como os compostos platinados (Dernell et al., 2007). A taxa de sobrevivência é de 50,5% após um ano e de 9,7% após 2 anos, com um tempo médio de sobrevivência de 366 dias (Dernell et al., 2007). Não parece existir diferença na aplicação de doxorrubicina antes ou após a amputação.

O tratamento paliativo para a dor óssea promovida pela neoplasia primária ou pela existência de metástases envolve a utilização de radioterapia e de grupos de fármacos que promovam o alívio da dor. Por vezes, a própria dor é motivo de amputação de membro. A radioterapia permite diminuir a dor, a inflamação local e retardar a progressão de lesões ósseas neoplásicas (Dernell et al., 2007). Eventualmente, a radioterapia poderá ser conjugada com quimioterapia. Geralmente, um grau relativo de analgesia é obtido 7 a 14 dias após início da terapêutica, com duração de dois a três meses (Dernell et al., 2007). Farmacologicamente, o alívio da dor pode ser obtido utilizando anti-inflamatórios não esteróides, como o carprofeno, piroxicam, meloxicam, deracoxib e o firocoxib (Dernell et al., 2007). Alternativamente, poderão ser utilizados corticosteróides em doses anti-inflamatórias. (Dernell et al., 2007). Outra alternativa igualmente válida é a utilização de morfina e seus derivados (fentanil), que pela sua maior potência como analgésicos, deverão ser utilizados quando os dois grupos anteriores não forem capazes de promover o alívio da dor. Está também descrita a utilização de outros compostos analgésicos, como os bifosfonatos (pamidronato e zoledronato) (Dernell et al., 2007). Além de analgésicos, possuem também um efeito anti-neoplásico, actuando sobretudo pela inibição da reabsorção óssea (Dernell et al., 2007).

### *Prognóstico*

Mesmo com as medidas terapêuticas adequadas, o OS apresenta um comportamento biológico normalmente agressivo, com metastização precoce e recidivas, sendo uma neoplasia que muitas vezes é de difícil controlo (Dernell et al., 2007). Deste modo, o prognóstico deste tumor é frequentemente reservado (Dernell et al., 2007).

Existem diversos factores indicadores de prognóstico: localização da neoplasia, idade, dimensão tumoral, grau de necrose neoplásica, estadiamento histológico, subtipo

histológico, dimensão corporal, grau de excisão tumoral e densidade microvascular (Garzotto & Berg, 2003).

A localização da neoplasia é um factor que influencia o prognóstico; por exemplo, os cães com OS mandibular sujeitos a mandibulectomia apresentam uma taxa de sobrevivência após um ano de 71%, enquanto os animais com OS maxilar apresentam um tempo médio de vida de 5 meses após maxilectomia (Dernell et al., 2007). Aparentemente, a idade também é um factor prognóstico, ainda que a correlação seja fraca – os animais mais jovens e idosos apresentam pior prognóstico (Garzotto & Berg, 2003). A dimensão da neoplasia é igualmente um factor importante, em que uma neoplasia de grandes dimensões está geralmente associada a pior prognóstico (Garzotto & Berg, 2003). O grau de necrose neoplásica traduz a capacidade de controlo local do tumor, pelo que quanto maior for, melhor será o prognóstico, estando correlacionado positivamente com maiores períodos livres de doença e maior tempo médio de vida.

No caso particular do estadiamento histológico, quanto maior for o grau apresentado, pior será o prognóstico, uma vez que traduz uma maior agressividade biológica tumoral (Garzotto & Berg, 2003). Neste sentido, também o subtipo histológico poderá ser importante no estabelecimento do prognóstico: o subtipo fibroblástico parece possuir melhor prognóstico que os restantes subtipos (Dernell et al., 2007). A dimensão corporal e o grau de excisão tumoral são indicadores positivos de prognóstico (Garzotto & Berg, 2003). A densidade microvascular parece ser um indicador de metástases tumorais; assim, quanto maior for a densidade microvascular do tumor primário, maior será a probabilidade de existirem metástases, pelo que o prognóstico será necessariamente pior (Garzotto & Berg, 2003).

Os níveis séricos de fosfatase alcalina têm também sido utilizados como indicador do prognóstico em animais com OS. Elevados níveis de fosfatase alcalina estão claramente associados a pior prognóstico em cães com OS apendicular (Dernell et al., 2007).

Existem também indicadores de prognóstico genéticos e moleculares. A presença de mutações associadas ao gene p53 parece estar associada a resistência à quimioterapia, nomeadamente à cisplatina (Dernell et al., 2007). Simultaneamente, esta resistência farmacológica está também associada a pior prognóstico. O aumento marcado da cicloxigenase-2 (COX-2) em células neoplásicas poderá estar associado a uma forma de OS mais agressiva e, deste modo, associada a mau prognóstico (Dernell et al., 2007). A elevação da taxa de proliferação celular tumoral, medida através da medição do tempo potencial de duplicação ou da expressão do marcador MIB-1, indica uma cinética tumoral mais agressiva e está associada a pior prognóstico (Dernell et al., 2007). O aumento da expressão do gene Ezrina foi correlacionado com um período de remissão mais curto (136 dias), relativamente a animais com um índice inferior de proteína Ezrina (280 dias) (Dernell et al., 2007).

## **2.8. Fibroma**

### *Etiologia*

Os fibromas são neoplasias mesenquimatosas benignas dos fibrócitos com estroma de colagénio abundante e que podem ter origem na derme ou no tecido subcutâneo (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A etiologia é desconhecida, mas já foi demonstrada a associação com trissomia 1 (Scott et al., 2001).

Esta neoplasia representa menos de 2% de todos os tumores cutâneos caninos (Gross et al., 2005). Os animais afectados são geralmente de meia-idade a idosos. Não existe predilecção de sexo, embora Scott et al. (2001) refira que as fêmeas estão predispostas (Gross et al., 2005). Não existe predisposição rácica; as raças em que o fibroma surge com maior frequência são o Doberman pinscher, Boxer, Golden retriever, Boston terrier e Fox terrier (Gross et al., 2005; Scott et al., 2001).

### *Sinais clínicos*

Os fibromas incluem massas moderadamente celulares com pequenas quantidades de colagénio e massas com um pequeno número de fibroblastos dispostos num estroma de abundante colagénio (Gross et al., 2005). Apresentam-se como massas solitárias, firmes (fibromas duros) ou de consistência semelhante a borracha (fibromas brandos), circunscritas com uma conformação ovóide, em forma de cúpula ou polipóide (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Possuem um diâmetro que varia de 1 a 5 cm, mas ocasionalmente podem ser maiores, apresentando-se como uma massa cinzenta/branca ao corte (Scott et al., 2001). A epiderme da massa neoplásica encontra-se frequentemente alopecica e atrófica (Gross et al., 2005). A ulceração pode estar presente nas lesões maiores. Nos cães, esta neoplasia pode ser melanótica (Scott et al., 2001). O fibroma surge com frequência na cabeça, membros e virilhas (Scott et al., 2001).

Os fibromas são normalmente não invasivos e não tendem a metastizar (Scott et al., 2001). Contudo, está descrito uma variante incomum que ocorre no espaço delimitado pela porção posterior do nariz e o espaço entre órbitas. Esta variante, embora benigna, é localmente agressiva, atinge grandes dimensões e pode invadir a cavidade orbital (Scott et al., 2001).

### *Diagnóstico*

Histologicamente, os fibromas dérmicos são massas pequenas, circunscritas e não encapsuladas que frequentemente se misturam com o colagénio dérmico adjacente (Gross et al., 2005). Os fibromas subcutâneos são massas muito bem circunscritas e normalmente apresentam maiores dimensões que os fibromas dérmicos (Gross et al., 2005). Os fibromas são compostos por feixes de colagénio que são habitualmente densos e possuem mais padrões repetitivos que aqueles que a derme normal apresenta; são igualmente caracterizados por espirais de fibroblastos (Gross et al., 2005; Goldschmidt & Hendrick,



2002). O colagénio de um fibroma está geralmente disposto em feixes interlaçados com uma configuração ligeiramente ondulante (Gross et al., 2005). O estroma pode conter pequenas quantidades de mucina. Os fibromas contendo focos locais de degeneração mucinosa ou mixomatosa são designados fibromixomas (Scott et al., 2001). A epiderme encontra-se sem alterações ou atrófica. As estruturas anexas estão geralmente completamente deslocadas pelo colagénio dos fibromas dérmicos, mas ocasionalmente pode ser observado o aprisionamento das estruturas anexas (Gross et al., 2005).

A celularidade é habitualmente baixa e uniforme ao longo da massa; alguns tumores podem apresentar uma moderada e difusa celularidade (Gross et al., 2005). Os fibrócitos bem diferenciados e de pequenas dimensões estão distribuídos entre os feixes de colagénio. O núcleo dos fibrócitos pode ser ligeiramente maior que o normal e são fusiformes e eucromáticos. Os nucléolos são conspícuos e raramente se observam figuras mitóticas (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Citologicamente, o fibroma caracteriza-se por apresentar um pequeno número de fibroblastos fusiformes, com núcleos negros de forma oval ou redonda contendo um ou dois nucléolos (Scott et al., 2001; Hnilica, 2011).

A nível imunohistoquímico, os fibromas são constituídos por fibroblastos positivos à vimentina (Scott et al., 2001).

### *Tratamento*

O maneio clínico dos fibromas inclui a excisão cirúrgica (normalmente curativa), criocirurgia, electrocirurgia e vigilância sem tratamento adicional (Scott et al., 2001). A excisão cirúrgica é o método indicado para a resolução do fibroma digital.

### *Prognóstico*

O prognóstico é bom, uma vez que esta neoplasia é benigna, não invasiva e não metastiza.

### 1. Objectivos

O principal objectivo deste estudo foi registar as diferentes neoplasias digitais em canídeos diagnosticadas no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa (FMV-UTL) e determinar simultaneamente a prevalência, em termos de frequência absoluta e relativa, de cada uma dessas neoplasias. Simultaneamente, pretendeu-se determinar a frequência relativa das neoplasias digitais relativamente ao total das neoplasias cutâneas. Por último, foi também objectivo deste estudo realizar uma comparação com outros estudos semelhantes a este, procurando estabelecer pontos comuns e divergentes.

### 2. Materiais e Métodos

O presente estudo baseou-se na avaliação de todos os diagnósticos de neoplasia digital obtidos a partir do registo histórico do Laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UTL. Foram contabilizados todos os casos registados em canídeos entre 2008 e 2010 em amostras biológicas submetidas a diagnóstico no referido laboratório. Os diagnósticos de neoplasia digital foram obtidos através da fixação da amostra biológica em formol, seguida de coloração com hematoxilina-eosina e observação microscópica. Após consulta dos registos do laboratório, foi possível constatar a existência de vários diagnósticos de hamartoma em dígitos. A bibliografia é ambígua quanto à classificação do hamartoma em neoplasia ou não neoplasia. Para os devidos efeitos, adoptou-se a definição de Kusewit & Rush (2007), segundo a qual os hamartomas representam mais uma aberração de diferenciação do que propriamente uma verdadeira neoplasia, não sendo considerados como verdadeira neoplasia e, como tal, não foram contabilizados estatisticamente.

Foram também recolhidas imagens das diversas amostras em ampliações de 10x, 40x e 100x.

Adicionalmente, obtiveram-se diversos dados epidemiológicos, como a raça, idade, sexo e dígito afectado, sempre que registados.

### 3. Limitações ao estudo

A principal limitação ao estudo consiste na existência de uma pequena amostra. A existência de uma amostra maior permitiria determinar com maior grau de fiabilidade a prevalência das diferentes neoplasias, o que resultaria numa maior reprodutibilidade dos resultados obtidos através deste estudo.

Outra limitação existente refere-se ao facto de a amostra analisada ser apenas representativa da zona da Grande Lisboa. Ainda que o Laboratório de Anatomia Patológica

da FMV-UTL receba amostras de todo o país, serve sobretudo clínicas e hospitais de Lisboa e concelhos limítrofes, não se podendo extrapolar os resultados a nível nacional.

Uma outra limitação inerente a este estudo prende-se com o mau ou incompleto preenchimento da folha de requisição de análise histopatológica, não permitindo identificar a amostra biológica como sendo um dígito.

Por último, em muitos casos os donos são responsáveis pela entrega das amostras ao laboratório. Infelizmente, essas amostras nem sempre são entregues. Deste modo, a prevalência de neoplasias digitais poderá estar subestimada devido a este facto.

#### 4. Resultados

Foram registadas 39 neoplasias digitais em canídeos no Laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UTL entre 2008 e 2010. A amostra é composta por 27 machos e 11 fêmeas, desconhecendo-se o sexo de um dos casos. A idade dos animais afectados encontra-se entre 1 e 16 anos, com uma média global de 9,76 anos, uma média de 9,36 anos para os machos e uma média de 10,82 anos para as fêmeas. Os dados recolhidos encontram-se pormenorizados no Anexo 1.

O número de neoplasias cutâneas identificadas (malignas e benignas) foi de 1102. Deste modo, as neoplasias digitais representam 3,54% das neoplasias cutâneas.

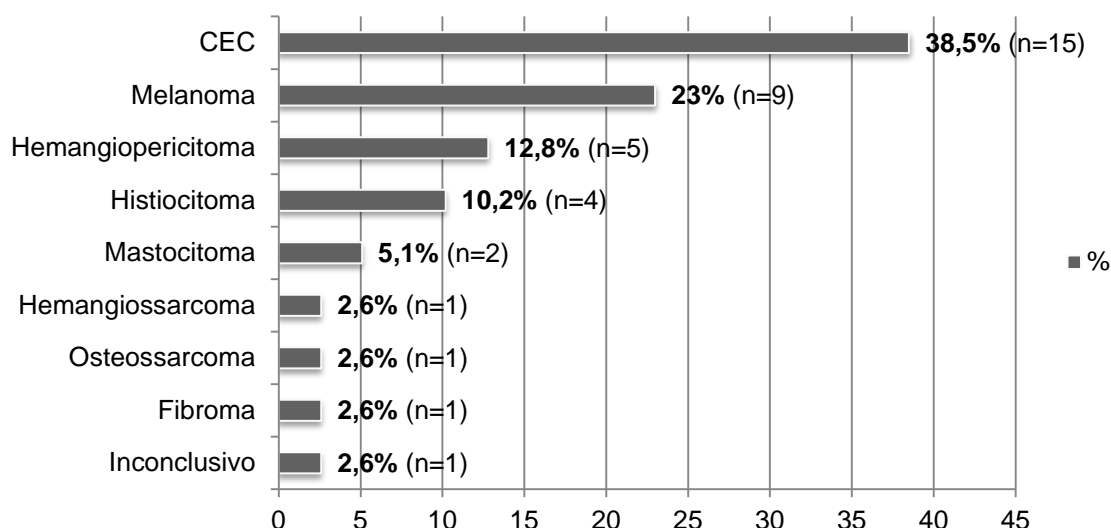
As neoplasias digitais que foram registadas através deste estudo são: CEC, melanoma, hemangiopericitoma, histiocitoma, mastocitoma, hemangiossarcoma, osteossarcoma e fibroma. Foi identificada uma neoplasia digital cujo diagnóstico definitivo não foi possível emitir. A frequência absoluta e relativa de cada uma destas neoplasias apresenta-se na Tabela 8.

Deste modo, a neoplasia digital mais frequentemente registada foi o CEC (38,5%), seguido do melanoma (23%), hemangiopericitoma (12,8%), histiocitoma (10,2%), mastocitoma (5,1%) e com o hemangiossarcoma, osteossarcoma e fibroma a representarem cada um, 2,6% dos casos.

Tabela 8 – Frequência relativa e absoluta das diferentes neoplasias digitais registadas.

Neoplasia	<i>n</i>	%
CEC	15	38,5
Melanoma	9	23
Hemangiopericitoma	5	12,8
Histiocitoma	4	10,2
Mastocitoma	2	5,1
Hemangiossarcoma	1	2,6
Osteossarcoma	1	2,6
Fibroma	1	2,6
Inconclusivo	1	2,6

Gráfico 7 – Frequência relativa, em %, das neoplasias digitais identificadas (n=39).



O CEC foi então a neoplasia digital mais frequentemente registada, com um total de 15 casos, representando 38,5% da totalidade de neoplasias digitais identificadas. Foram identificados 11 machos e 3 fêmeas, desconhecendo-se o sexo num dos casos. A média de idade dos animais atingidos foi de 9,69 anos, com a idade a variar entre os 7 e 16 anos. A raça mais representada nesta neoplasia é o Rottweiler, com 5 casos; seguem-se as raças Pastor Alemão, Schnauzer e Cão d'Água do Algarve, todos com 2 casos cada, enquanto a raça Labrador retriever apenas apresenta 1 caso.

O melanoma, a 2ª neoplasia digital mais comum, constitui 23% das neoplasias digitais registadas, com um total de 9 casos. Verificaram-se 6 machos e 3 fêmeas acometidas. A média de idade é de 10,78 anos, compreendida num intervalo entre 5 e 16 anos. As raças mais frequentemente atingidas foram o Rottweiler, o Labrador retriever e o Cocker spaniel, com 2 casos cada.

O hemangiopericitoma registou 5 casos, o que representa 12,8% do total de afecções neoplásicas digitais verificadas. A incidência sobre os machos foi de 3 casos e nas fêmeas de 2 casos. A média de idade dos animais afectados é de 11,8 anos, variando entre 6 e os 15 anos. Determinou-se a presença de 4 casos em cães de raça indeterminada, enquanto o caso restante diz respeito a um Dogue Alemão.

O histiocitoma foi a 4ª neoplasia com maior frequência absoluta, de 4 casos, o que corresponde a uma frequência relativa de 10,2%. A incidência apenas se reporta a machos, cuja média de idade é 5,75 anos e compreendida no intervalo de 1 a 12 anos. Os casos verificaram-se nas raças Sharpei, Bull terrier, Caniche e Rottweiler.

As restantes neoplasias apresentam um insuficiente número de casos para se expôr as suas características, tal como se fez acima. Destaca-se o facto de se ter registado uma única neoplasia múltipla dos dígitos, tratando-se de um mastocitoma que afectou simultaneamente os dígitos IV e V.

Os membros anteriores foram sem dúvida os mais afectados, apresentando uma frequência relativa global de 80% (Tabela 9). O MAD foi o membro mais afectado, com uma frequência relativa de 49% (n=17), seguido pelo MAE, com 31% (n=11) dos casos. Os membros posteriores contam com 7 casos, representando 20% da totalidade das ocorrências. O membro posterior mais afectado foi o MPE, com 5 casos (14%).

Tabela 9 – Frequência absoluta e relativa dos membros afectados por neoplasias digitais.

Membro	n	%
MAD	17	49%
MAE	11	31%
MPD	2	6%
MPE	5	14%

MAD/MPD – Membro anterior/posterior direito; MAE/MPE – Membro anterior/posterior esquerdo

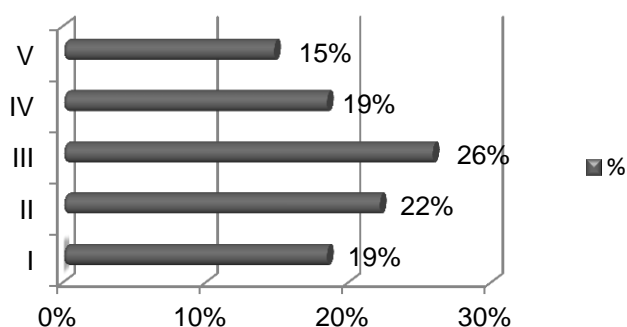
Tabela 10 – Frequência absoluta de cada neoplasia digital em função do membro afectado.

	CEC	Melanoma	Hemangiopericitoma	Histiocitoma	Mastocitoma	Hemangiossarcoma	OS	Fibroma
MAD	7	4	4	1	NI	NI	NI	1
MAE	3	3	1	2	NI	1	1	NI
MPD	NI	NI	NI	NI	1	NI	NI	1
MPE	2	2	NI	1	NI	NI	NI	NI

MAD/MPD – Membro anterior/posterior direito; MAE/MPE – Membro anterior/posterior esquerdo; NI – não identificado

No MAD, a neoplasia digital mais prevalente foi o CEC (n=7), seguido pelo melanoma (n=4) e hemangiopericitoma (n=4), em que o histiocitoma e o fibroma (n=1) revelaram-se as neoplasias digitais menos prevalentes neste membro (Tabela 10). Relativamente ao MAE, as neoplasias digitais com maior prevalência foram o CEC e o melanoma (n=3), seguindo-se o histiocitoma (n=2), sendo que o hemangiopericitoma, o hemangiossarcoma e o OS apenas apresentaram um caso registado. No que respeita ao MPD, apenas se registaram 2 diagnósticos, referentes ao mastocitoma e fibroma. Por último, o MPE apresenta maior prevalência de CEC e melanoma (n=2), tendo-se verificado também um caso de histiocitoma.

Gráfico 8 – Frequência relativa, em %, dos dígitos afectados neoplasicamente (n=27).



O dígito que com maior frequência é atingido por um processo neoplásico é o dígito III, com 26% (n=7). Segue-se o dígito II com 22% (n=6), enquanto os dígitos I e IV são afectados de igual forma (n=5). O dígito acometido com menor frequência é o dígito V, com 15% dos casos. A diferença entre o número total de casos de identificação do dígito contabilizados (n=27) e o número total de neoplasias digitais (n=39) deve-se ao facto de nem sempre estar identificado qual o dígito submetido a análise histopatológica.

Tabela 11 – N.º de neoplasias digitais registadas em função do diagnóstico.

	I	II	III	IV	V	Dígito desconhecido	Total
<b>CEC</b>	3	2	1	NI	NI	9	15
<b>Melanoma</b>	NI	1	3	1	2	2	9
<b>Hemangiopericitoma</b>	2	2	NI	1	NI	0	5
<b>Histiocitoma</b>	NI	1	2	NI	1	0	4
<b>Mastocitoma</b>	NI	NI	NI	1	1	0	2
<b>Hemangiossarcoma</b>	NI	NI	NI	1	NI	0	1
<b>Osteossarcoma</b>	NI	NI	NI	1	NI	0	1
<b>Fibroma</b>	NI	NI	1	NI	NI	0	1
<b>Inconclusivo</b>	NI	NI	NI	NI	NI	1	1
<b>Total</b>	5	6	7	5	4	12	39

NI – não identificado

O CEC foi identificado com maior frequência no dígito I (n=3), seguido do dígito II (n=2) e I (n=1). Não foi identificado nos dígitos IV e V, e em 9 dos 15 casos de CEC digital desconhece-se qual o dígito envolvido. O melanoma surge com maior frequência no dígito III (n=3), seguido do dígito V (n=2), sendo que os dígitos menos afectados são os dígitos II e IV, com um caso cada. Não se registaram casos de melanoma no dígito I e em 2 casos não se conhece qual o dígito afectado.

O hemangiopericitoma surge com a mesma frequência nos dígitos I e II (n=2), e verifica-se apenas um registo no dígito IV. Não se registaram casos de hemangiopericitoma nos dígitos III e V. O histiocitoma surge com maior frequência no dígito III (n=2), sendo também identificado no dígito II e V (n=1). Não surge identificado nos dígitos I e IV.

O mastocitoma apresenta apenas dois registos, um no dígito IV e outro no dígito V. Não aparece identificado nos restantes dígitos. O hemangiossarcoma apresenta um único registo no dígito IV, constatando-se o mesmo facto no OS. O fibroma possui um único registo no dígito III.

O diagnóstico mais frequente no dígito I é o CEC (n=3), seguido do hemangiopericitoma (n=2). No dígito II, as neoplasias digitais mais frequentes são o CEC e o hemangiopericitoma (n=2). Relativamente ao dígito III, o melanoma surge como o diagnóstico mais frequente (n=3), seguido do histiocitoma (n=2). No que se refere ao dígito IV, o melanoma, hemangiopericitoma, mastocitoma, hemangiossarcoma e OS surgem com

igual frequência (n=1). O melanoma registou a maior prevalência no dígito V (n=2), em que o histiocitoma e o mastocitoma surgem com igual prevalência (n=1).

## **5. Discussão**

Poucos estudos na literatura veterinária descreveram a prevalência das diferentes neoplasias digitais em canídeos, com excepção das referências ao CEC e ao melanoma. O número de registos recolhidos é relativamente pequeno, mas permite retirar algumas conclusões.

O CEC surge em animais com uma média de idade de 9 anos, com maior incidência entre os 6 e 10 anos. A média de idade para o CEC obtida neste estudo foi de 9,69 anos, confirmando os dados fornecidos por Vail & Withrow (2007). O melanoma digital apresenta um pico de incidência entre os 8 e 13 anos de idade, e a média de idade obtida, de 10,78 anos, confirma este dado. O hemangiopericitoma surge com maior frequência em animais com idade compreendida entre os 7 e os 10 anos, mas a média de idade registada (11,8 anos) é ligeiramente superior; no entanto, é uma neoplasia cutânea que afecta sobretudo animais de meia-idade a idosos, sendo, como tal, um valor perfeitamente aceitável. O histiocitoma cutâneo ocorre sobretudo em animais jovens; a média de idade obtida no presente estudo é de 5,75 anos, sendo a média de idade mais baixa registada. Embora a sua incidência diminua drasticamente após os 3 anos, podendo surgir em qualquer idade. Devido ao reduzido número de casos, não é possível obter ilações fidedignas relativamente às restantes neoplasias digitais.

Vail & Withrow (2007) referem que, de uma forma geral, não existe predisposição de sexo quanto à prevalência de neoplasias digitais. No entanto, os dados obtidos através deste estudo remetem para uma maior prevalência nos machos – registaram-se 27 machos afectados e apenas 11 fêmeas acometidas.

O CEC subungueal não apresenta predisposição de sexo, segundo a bibliografia consultada; no entanto, os dados obtidos indicam uma maior prevalência de machos (n=11) face às fêmeas (n=3). O melanoma subungueal também não apresenta predisposição de sexo, mas uma vez mais verificou-se maior prevalência de machos (n=6) em relação às fêmeas (n=3), numa relação de 2:1. Segundo Goldschmidt & Shoffer (1992), as fêmeas apresentam maior probabilidade de desenvolverem hemangiopericitoma, num rácio de 2:1; o presente estudo não confirma estes dados, uma vez que os machos afectados (n=3) surgem em maior número comparativamente às fêmeas (n=2). Através dos dados recolhidos, é possível verificar que apenas os machos surgem afectados no histiocitoma, o que não está de acordo com a informação bibliográfica, que postula não existir predisposição de sexo. Tanto no hemangiopericitoma como no histiocitoma, é possível que o reduzido número de casos obtidos condicione os dados referentes à predisposição de sexo. Uma vez mais, as

restantes neoplasias digitais não apresentam dados suficientes que permitam obter conclusões idênticas.

Como já referido, o CEC surge sobretudo em raças de grande porte com pelagem preta e os cães afectados neste estudo que correspondem a estes critérios incluem as seguintes raças: Rottweiler, Schnauzer e Cão d'Água; há registo de um caso de Labrador retriever, mas não se conhece a cor da pelagem. Ainda que não esteja descrito, é possível verificar que o CEC subungueal também atinge a raça Pastor alemão. Relativamente ao melanoma subungueal, é possível verificar que de facto as raças Rottweiler e Labrador retriever apresentam maior predisposição (2 casos cada), ainda que o Cocker spaniel não apareça identificado como uma raça predisposta a esta neoplasia digital. No que se refere ao hemangiopericitoma, foram registados 5 casos, 4 dos quais se referem a cães de raça indeterminada e 1 outro referente a um cão de raça Dogue alemão; de facto, o hemangiopericitoma apresenta as suas predisposições de raça, ao contrário do que estes dados referem. Cruzando a informação exposta neste estudo e os dados bibliográficos referentes ao histiocitoma, apenas é possível confirmar que de facto a raça Bull terrier apresenta maior predisposição; as restantes raças registadas não surgem como predispostas a esta neoplasia. Como já referido, não existem dados suficientes para realizar a mesma análise às restantes neoplasias digitais.

Diversas fontes bibliográficas apontam os membros anteriores como os membros de maior propensão para o desenvolvimento de neoplasias digitais. Este estudo confirma esta hipótese: 80% das neoplasias digitais diagnosticadas verificaram-se nos membros anteriores. O facto de os membros anteriores suportarem mais peso e estarem mais expostos a carcinogénios durante o acto de escavação são razões apontadas para esta maior prevalência.

A bibliografia é omissa relativamente à existência de predisposição de determinadas neoplasias mediante o membro afectado. Ainda assim, no estudo aqui apresentado verificou-se uma maior prevalência de CEC no MAD, seguido em frequência pelo melanoma e hemangiopericitoma. No MAE, o CEC e o melanoma foram as neoplasias digitais mais prevalentes, com 3 casos cada. Relativamente ao MPD, apenas se registaram 2 casos, referentes ao mastocitoma e OS. Por último, o MPE apresentou maior prevalência de CEC e melanoma, verificando-se 2 casos para cada um dos diagnósticos. Uma vez mais, apenas com uma amostra maior seria possível obter resultados que permitissem obter conclusões mais fidedignas.

Não existe nenhum dígito com maior predilecção para ser afectado, com excepção do dígito I, que apresenta menor probabilidade de ser atingido (Wobeser et al., 2007). Ainda assim, o dígito mais afectado neste estudo foi o dígito III. Contrariamente, o dígito menos afectado foi o dígito V, o que não está propriamente de acordo com a informação anteriormente referida. O dígito I parece ser o dígito menos afectado, uma vez que pelo facto de este dígito não



entrar em contacto com o solo, está mais protegido de possíveis traumas e de possíveis contactos com carcinogêneos (Wobeser et al., 2007). No entanto, a diferença, no que respeita à prevalência, entre o dígito V e o dígito I não é muito significativa, podendo dever-se ao acaso. Por outro lado, a prevalência obtida para os diferentes dígitos não difere muito entre si. Apenas com uma amostra maior seria possível obter conclusões mais confiáveis.

A bibliografia não refere a existência de uma maior prevalência de determinadas neoplasias digitais em função do dígito acometido. No entanto, os resultados obtidos no presente estudo permitem afirmar que o CEC surge com maior frequência no dígito II, o melanoma apresenta maior prevalência no dígito III, o hemangiopericitoma surge de igual modo tanto no dígito I como no dígito II, o histiocitoma aparece com maior frequência no dígito III, enquanto o mastocitoma surge com igual prevalência no dígito IV e V. O hemangiossarcoma, o OS e o fibroma apenas apresentam um caso registado, pelo que não se pode retirar uma conclusão confiável. Por outro lado, a neoplasia digital mais frequente no dígito I é o CEC, o dígito II apresenta igual prevalência de CEC e hemangiopericitoma e o melanoma é a neoplasia mais frequente no dígito III e V. Relativamente ao dígito IV, os dados obtidos não permitem identificar qual a neoplasia mais frequente.

A prevalência das diversas neoplasias digitais foi descrita em 2 estudos, um realizado por Wobeser et al. (2007) e outro por Marino, Matthiesen, Stefanacci & Moroff (2001), e encontra-se descrita na Tabela 12.

Tabela 12 – Prevalência, em %, das diversas neoplasias digitais segundo diferentes estudos.

Tipo de neoplasia		Wobeser et al., 2007	Marino et al., 2001	<b>Presente estudo</b>
Neoplasias malignas	CEC	41%	28,7%	38,5%
	Melanoma	19,5%	23,8%	23%
	Hemangiopericitoma	NI	NI	12,8%
	Mastocitoma	7,5%	7,9%	5,1%
	Hemangiossarcoma	0,38%	NI	2,6%
Neoplasias benignas	Osteossarcoma	2,6%	1%	2,6%
	Histiocitoma	1,1%	4%	10,2%
	Fibroma	0,38%	2%	2,6%

NI – não identificado

No presente estudo, o CEC é a neoplasia digital mais comum, o que está de acordo com as conclusões evidenciadas pelos estudos anteriormente descritos. Tendo em conta os exemplos fornecidos na Tabela 12, os valores da prevalência desta neoplasia variam entre 30 e 40%, aproximadamente. A prevalência do CEC foi de 38,5%, valor este perfeitamente enquadrado no intervalo referido.

O melanoma é a 2ª neoplasia digital mais comum no presente estudo, indo ao encontro dos dados fornecidos pelos estudos referidos. A prevalência obtida foi de 23%, muito próxima aos valores obtidos por Wobeser et al. (2007) e Marino et al. (2001).

O hemangiopericitoma é uma neoplasia que apenas foi identificada neste estudo, sendo a 3ª mais frequente. Embora seja uma neoplasia relativamente frequente a nível cutâneo (7% das neoplasias cutâneas), não existem dados na literatura veterinária sobre a prevalência digital do hemangiopericitoma, nem existem dados que suportem que o dígito é um local de incidência deste tumor, embora possa surgir em qualquer parte do corpo. Uma vez que se desconhece a sua verdadeira etiologia (na verdade, também se desconhece a sua histogénese exacta), é difícil apontar razões para a existência de uma prevalência tão elevada no dígito, sendo já a sua identificação com esta localização anatómica um dado novo no que concerne às diferentes neoplasias que afectam os dígitos.

Tal como referido anteriormente, Gross et al. (2005) afirmam que o diagnóstico de hemangiopericitoma deve ser apenas emitido após realização de imunohistoquímica que permita a exclusão de outras células, que não os pericitos, como as células de origem da neoplasia; uma vez que não foi realizada imunohistoquímica às amostras incluídas no estudo aqui apresentado, não se deve excluir a possibilidade de as neoplasias identificadas como hemangiopericitomas se tratarem na verdade de outras neoplasias de células fusiformes com padrão espiralado.

A 4ª neoplasia mais frequente é o histiocitoma, com uma prevalência de 10,2%. Quando se compara este valor com os estudos acima referidos, constata-se que o valor obtido neste estudo é relativamente mais elevado. Também a sua etiologia é desconhecida, sendo, deste modo, difícil lançar uma explicação plausível para esta diferença. No entanto, o facto de existir uma amostra pequena poderá contribuir para uma expressão relativa maior do que seria de esperar.

O mastocitoma é a 5ª neoplasia mais frequente, com apenas 2 casos. A sua prevalência (5,1%) não difere significativamente da prevalência apresentada por Wobeser et al. (2007) (7,5%) e por Marino et al. (2001) (7,9%).

O fibroma e o osteossarcoma apresentam as prevalências mais baixas do estudo efectuado, com um valor de 2,6% e apenas 1 caso registado para cada uma das neoplasias. Fazendo a comparação com os estudos referenciados na Tabela 12, é possível constatar que de facto estas neoplasias são pouco frequentes, tal como evidenciado pelo presente estudo.

Este estudo vem confirmar aquilo que é amplamente referido em toda a bibliografia veterinária: o CEC é a neoplasia digital mais frequente, seguido pelo melanoma. O hemangioperiticitoma não é referido como sendo uma habitual lesão digital, mas os dados aqui apresentados vêm contradizer essa hipótese; para determinar com maior exactidão a sua prevalência, seria necessária uma amostra maior, permitindo simultaneamente obter conclusões mais fidedignas. O histiocitoma tem sido descrito como uma neoplasia digital benigna que surge com alguma frequência; no entanto, os valores obtidos neste estudo demonstram uma prevalência superior ao que seria de esperar, podendo em parte ser explicado, como referido anteriormente, pela pequena amostra trabalhada.

### 1. Objectivos

Este estudo teve como objectivo analisar e documentar os aspectos clínicos e as medidas terapêuticas associadas aos casos clínicos de neoplasias digitais registados no IVP entre os anos de 2008 e 2010.

As neoplasias do dígito são relativamente raras na prática clínica, factor que valoriza os casos seguidamente expostos. No entanto, a relevância estatística é pequena, uma vez que a amostra é representada por um reduzido número de casos.

### 2. Materiais e métodos

Entre 2008 e 2010, foram registados 6 casos de neoplasias digitais no IVP. Destes 6 casos, foi possível acompanhar 3 casos durante o período de estágio curricular. Adicionalmente, expõe-se um sétimo caso do IVP que justificou publicação na revista O Médico Veterinário (Luís et al., 2007).

Os dados foram obtidos por recolha de informação durante as consultas, através do historial presente no arquivo da clínica e por conversação com os donos.

Os dígitos suspeitos de apresentarem um processo neoplásico em curso foram removidos cirurgicamente por amputação metatarsopfalângica/metacarpopfalângica e as amostras biológicas foram enviadas para o Laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UTL para diagnóstico histopatológico.

As amostras sanguíneas recolhidas no IVP foram processadas pelo Laboratório de Análises Clínicas Dr. Reymão Pinto.

O protocolo anestésico comum a todos os casos consistiu na utilização de um anestésico fixo (por exemplo, tiopental sódico) para indução anestésica, recorrendo-se a um anestésico volátil para a manutenção anestésica.

Na preparação cirúrgica, os cuidados de higiene são importantes porque a presença das unhas e das almofadas plantares dificulta a preparação do campo cirúrgico. A preparação do campo cirúrgico inicia-se com a tricotomia e com a lavagem do membro com uma solução anti-séptica (três partes de Betadine® para uma de água). O animal deve ser posicionado em decúbito ventral ou lateral, com o membro suspenso. Após a lavagem do braço, este deve ser colocado sobre um campo cirúrgico estéril.

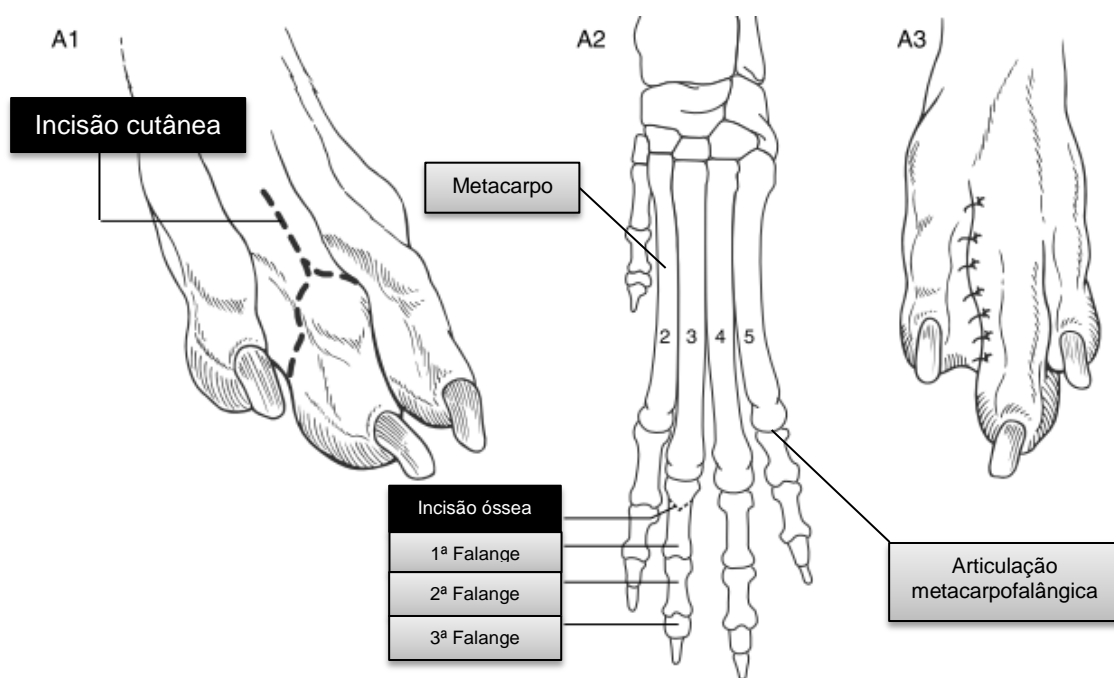
Pode-se optar pela colocação de um torniquete antes de se iniciar a incisão da pele, de modo a facilitar a hemóstase. O recurso ao bisturi eléctrico durante a cirurgia permite desbridar os tecidos, diminuindo a probabilidade de existirem grandes perdas de sangue.

A almofada plantar é preservada quando a amputação é realizada ao nível da articulação interfalângica distal, mas eliminada quando a amputação é realizada proximalmente (Fossum et al., 2007). As possíveis complicações decorrentes desta cirurgia são:

hemorragia, infecção dos pontos de sutura, deiscência da sutura e recorrência (Fossum et al., 2007).

A cirurgia propriamente dita inicia-se com uma incisão dorsal da pele na extremidade distal do metacarpo (ou metatarso) a excisar ou na extremidade proximal da 1ª falange (Fossum et al., 2007). Seguidamente, efectua-se uma incisão circular transversa ao nível da articulação interfalângica ou metacarpofalângica/metatarsofalângica apropriada (incisão em Y invertido), ou seja, inicia-se a incisão cutânea dorsalmente e prolonga-se esta lateralmente de cada lado do dedo envolvido (Figura 9, A1) (Fossum et al., 2007). Se apenas a 3ª falange for removida, deve-se preservar a almofada plantar (Fossum et al., 2007). Secciona-se transversalmente os tendões flexor e extensor, ligamentos e cápsula articular. As artérias e veias digitais devem ser suturadas com fio reabsorvível 3-0 ou 4-0 (por exemplo, fio de sutura poliglicólico) (Fossum et al., 2007). Desarticula-se então a falange (como se realizou amputação metacarpofalângica, desarticular-se-á a 1ª falange do respectivo metacarpo/metatarso) com a lâmina de bisturi, ou pode-se optar por seccioná-la transversalmente com um osteótomo, como a pinça de Stille-Liston (Figura 9, A2) (Fossum et al., 2007). Deve-se incluir os ossos sesamóides na excisão (Fossum et al., 2007). Caso a almofada plantar seja preservada, deve-se suturar o tendão extensor à sua superfície dorsal (Fossum et al., 2007). Seguidamente, justapõem-se os tecidos subcutâneos sobre a extremidade óssea com pontos isolados, utilizando-se um fio reabsorvível (Fossum et al., 2007).

Figura 9 – Amputação de um dígito num animal adulto (adaptado de Johnson & Dunning, 2005).



Termina-se o procedimento cirúrgico justapondo a pele com pontos isolados e utilizando um fio não absorvível de seda ou de nylon (Figura 9, A3). Para proteger convenientemente a zona cirúrgica, deve-se almofadar devidamente a mão do animal e envolver a área com uma ligadura até ao cotovelo. Eventualmente, será necessário utilizar um colar isabelino. O exercício deve ser limitado durante as 3 semanas que se seguem à cirurgia.

### 3. Resultados

A amostra obtida é composta por 7 cães, 6 machos e 1 fêmea, com idades compreendidas entre os 7 e os 15 anos e com uma média de idade de 10,4 anos (Tabela 13). O Golden retriever e o Rottweiler foram as raças mais prevalentes, com 2 casos cada; os restantes 3 casos pertencem à raça Schnauzer gigante, Cocker spaniel e um caso refere-se a um cão de raça indeterminada.

Tabela 13 – Características da amostra em estudo (n=7).

Caso n.º	Idade	Raça	Sexo	Dígito	Membro	Diagnóstico
1	7	Golden retriever	Macho	I	MAE	Melanoma
2	15	Indeterminado	Macho	I	MAE	Hemangiopericitoma
3	11	Cocker spaniel	Macho	IV	MAE	Hemangiossarcoma
4	11	Golden retriever	Macho	II	MPE	Histiocitoma
5	11	Rottweiler	Macho	II	MPE	CEC
6	10	Rottweiler	Macho	I	MAE	CEC
7	8	Schnauzer gigante	Fêmea	IV	MPE	CEC

A prevalência de neoplasias digitais registadas durante o período de estágio curricular (n=3), face ao total da população canina assistida na referida clínica (n=605), foi de 0,5%.

O CEC foi a neoplasia mais frequentemente diagnosticada, com uma prevalência de 42,9% (n=3). Adicionalmente, registou-se uma prevalência de 14,3% de casos de melanoma, histiocitoma, hemangiopericitoma e hemangiossarcoma, cada uma apresentando apenas 1 caso. Outra informação que os dados obtidos fornecem diz respeito ao facto de que o CEC nos dígitos apresenta efectivamente maior prevalência em animais de raça grande com pelagem escura.

O dígito mais frequentemente afectado foi o dígito I, com uma prevalência de 42,8% (n=3), seguido pelo dígito II e IV, ambos com uma prevalência de 28,6% (n=2). Os membros mais afectados foram os membros anteriores, com uma frequência relativa de 57,1%, sendo que os membros posteriores apresentaram uma prevalência de 42,9%. Todos os casos ocorreram nos membros esquerdos.

Nos 7 casos clínicos apresentados, verificou-se a existência de uma massa ou nódulo digital (Tabela 14). Eventualmente, essa massa pode acabar por ulcerar e, eventualmente, infectar

(paroníquia), tal como se constatou no cão n.º 6. Por vezes, o aparecimento de uma neoplasia digital pode ser precedido ou acompanhado por fractura da unha (cão n.º 5 e 7).

Tabela 14 – Sinais clínicos exibidos e tratamento efectuado pela amostra em estudo (n=7).

Cão n.º	Diagnóstico	Sinais clínicos	Tratamento
1	Melanoma	Nódulo digital Ausência de reacção ganglionar	Amputação digital
2	Hemangiopericitoma	Nódulo digital ulcerado Fragilidade da inserção da unha Ausência de reacção ganglionar	Amputação digital
3	Hemangiossarcoma	Nódulo digital Ausência de reacção ganglionar	Amputação digital
4	Histiocitoma	Nódulo digital Ausência de reacção ganglionar	Amputação digital
5	CEC	Fractura da unha Claudicação Dor Reacção ganglionar	Amputação digital
6	CEC	Nódulo digital ulcerado Paroníquia Destruição da unha Ligeira claudicação Ausência de reacção ganglionar	Amputação digital
7	CEC	Nódulo digital Fractura da unha Claudicação Lise óssea Ausência de reacção ganglionar	Amputação digital

A claudicação é também um sinal clínico que pode ser apreciado durante o exame físico, como se constata pelos exemplos fornecidos pelos cães n.º 5, 6 e 7. Estes casos revelam igualmente que a claudicação surge associada a alterações da unha, sobretudo à sua fractura ou destruição.

Foi avaliada a presença ou ausência de linfadenopatia. Esta apreciação foi realizada em todos os casos expostos, tendo-se constatado tumefacção do linfonodo poplíteo no cão n.º 5.

As neoplasias digitais podem causar igualmente lise óssea, como indica o caso do cão n.º 7. Esta lesão é obtida por radiografia do membro afectado.

Em todos os casos, a medida terapêutica adoptada foi a amputação do dígito acometido, segundo a técnica cirúrgica descrita anteriormente.

#### **4. Apresentação de 3 casos clínicos registados no IVP**

Após exposição das características gerais de todos os casos de neoplasias digitais registadas no IVP entre 2008 e 2010, apresentam-se 3 desses casos clínicos, cujo objectivo da sua análise é documentar a abordagem médica perante um caso de suspeita de neoplasia digital e descrever as medidas terapêuticas que podem ser aplicadas na prática clínica.

##### **4.1. Caso clínico 1 – “Golias”**

O Golias é um macho inteiro de raça Rottweiler com 10 anos de idade.

###### *i. Anamnese*

O estímulo iatrogénico consistiu na fractura de uma unha presente no membro anterior esquerdo. A alimentação do Golias consistia em ração seca comercial. Passava grande parte do dia no exterior, com acesso a um jardim. A desparasitação e vacinação estavam regularizadas.

###### *ii. Exame físico*

O exame físico revelou destruição da unha do dígito V, com tumefacção e ulceração do dígito. Adicionalmente, verificou-se também a existência de paroníquia. Constatou-se um ligeiro grau de claudicação. Não se identificou qualquer reacção do linfonodo regional.

###### *iii. Abordagem terapêutica*

Devido à existência de paroníquia, prescreveu-se uma cobertura antibiótica com amoxicilina + ácido clavulânico (Clavamox® 500), administrado PO, durante 8 dias. Adicionalmente, foi prescrito desinfeção local com aplicação de iodopovidona (Betadine®) e bacitracina + retinol (Bacitracina Zimaia®), duas vezes por dia. Não se efectuou protecção com penso. Uma vez que a conjugação dos sinais registados pelo exame físico levantou a possibilidade de a massa presente ser de natureza neoplásica, foi agendada cirurgia para amputação do dígito.

Após ter terminado a antibioterapia, procedeu-se à cirurgia. A amputação do dígito foi realizada pela articulação metacarpofalângica, sob anestesia geral. A indução anestésica foi feita com um anestésico fixo, o tiopental sódico. A manutenção foi realizada com isoflurano. A técnica cirúrgica utilizada foi descrita anteriormente.

Em tempo cirúrgico, foi administrado intramuscularmente cefalexina (Ceporex® Vet injectável) e metamizol magnésico (Nolotil®). Durante a cirurgia, foi realizada fluidoterapia com NaCl a 0,9%. Um aspecto particular desta cirurgia prende-se com a grande vascularização dos dígitos, o que obriga a maiores cuidados no que concerne à hemóstase.

#### *iv. Seguimento pós-cirúrgico*

Após a remoção do dígito, foi efectuada protecção da zona cirúrgica com um penso, o qual foi mantido por um período de 10 dias, tendo sido renovado 3 dias após a cirurgia. Adicionalmente, foi prescrita cobertura antibiótica com cefixima (Tricef®) por um período de 8 dias, e terapêutica analgésica com metamizol magnésico (Nolotil®), administrada durante 4 dias. Após a remoção dos pontos de sutura aos 10 dias pós-cirurgia, aconselhou-se a lavagem periódica com iodopovidona (Betadine®) diluído em água durante 4 dias, para assegurar uma boa cicatrização e prevenir eventual supuração da sutura. A recuperação e cicatrização decorreram sem problemas e a funcionalidade do membro foi totalmente recuperada nas duas primeiras semanas pós-cirurgia.

O dígito removido foi enviado para análise histopatológica, que revelou como diagnóstico um CEC.

A última reavaliação data de 6 meses após a realização da cirurgia. O exame físico efectuado não revelou qualquer massa digital no membro afectado, nem reacção ganglionar, demonstrando que o processo neoplásico ficou aparentemente e até à data resolvido com a cirurgia, não tendo havido dispersão da neoplasia. No entanto, verificou-se uma certa fragilidade da unha do 5º metacarpo do membro anterior esquerdo, o que justificou propôr vigilância clínica do paciente, por se poder considerar existir algum grau de predisposição individual para o desenvolvimento de neoplasias digitais. Foi realizada uma ecografia abdominal para despiste de metástases. A ecografia foi realizada com o animal em decúbito dorsal, utilizando uma sonda sectorial e uma frequência de 5 MHz. O exame ecográfico não revelou qualquer alteração. Foi aconselhado ao dono manter vigilância do membro com fragilidade da unha, vigiando em particular a base de inserção da unha, processo do qual recuperou.

### **4.2. Caso clínico 2 – “Muffy”**

O Muffy é um canídeo macho com 15 anos de idade, de raça indeterminada, não orquidectomizado, com cerca de 12 kg.

#### *i. Anamnese*

O estímulo iatrotópico consistiu na presença de um nódulo ulcerado existente no membro anterior esquerdo. A sua alimentação consistia apenas em ração seca comercial. A vacinação e desparasitação estavam em dia. O Muffy é um cão de apartamento, saindo apenas à rua para realizar as suas necessidades.



*ii. Exame físico*

O exame físico permitiu identificar a presença de um nódulo ulcerado no dígito I do membro anterior esquerdo, com paroníquia concomitante. Não se verificou qualquer alteração da unha (fractura ou destruição), embora se verificasse alguma fragilidade na inserção da unha na sua base. Não se constatou aumento do linfonodo regional ou claudicação do membro afectado.

*iii. Exames complementares de diagnóstico*

Foi realizada uma colheita de sangue para realização de análises sanguíneas pré-cirúrgicas, determinando o hemograma e alguns parâmetros bioquímicos. Os resultados obtidos apresentam-se na Tabela 15.

Tabela 15 – Resultado das análises pré-cirúrgicas realizadas ao Muffy.

Parâmetro avaliado		Resultado	Valores de referência	Unidades
Hemograma	Leucócitos	21,5	6 – 17	$\times 10^3/\mu\text{l}$
	Neutrófilos	82	60 – 80	%
	Linfócitos	5,0	12 – 30	%
	Monócitos	11,0	3 – 10	%
Ureia		52	20 – 50	mg/dl
Creatinina		0,94	0,77 – 1,2	mg/dl
Glicémia		105	70 – 125	mg/dl
ALT		18	1,2 – 44,2	mg/dl
AST		18	6,4 – 23,5	mg/dl
Fosfatase alcalina		35	15 – 127	mg/dl

As análises clínicas não revelaram alterações da linha eritrocitária e dos seus componentes, nem a nível plaquetário. As únicas alterações registadas reportam-se ao hemograma, verificando-se a existência de leucocitose e linfopenia. Estas alterações da linha branca justificam-se pela presença de ulceração digital, bem como devido à presença de paroníquia. Os parâmetros bioquímicos estavam dentro dos valores de referência.

*iv. Abordagem terapêutica*

À semelhança do caso clínico anterior, o exame físico levantou a suspeita de estar em curso um processo neoplásico no dígito. Desta forma, agendou-se o procedimento cirúrgico, o qual apenas estava dependente dos resultados das análises pré-cirúrgicas. Uma vez que estas não revelaram alterações impeditivas da realização da cirurgia, a mesma foi efectuada poucos dias após a consulta realizada no IVP.

A amputação do dígito foi realizada também pela articulação metacarpofalângica, sob anestesia geral. A indução anestésica foi feita com um anestésico fixo, o tiopental sódico. A manutenção foi realizada com isoflurano. A técnica cirúrgica utilizada foi em tudo idêntica à já descrita.

Em tempo cirúrgico, foi realizada fluidoterapia com NaCl a 0,9%, conjuntamente com a administração, por via intramuscular, de cefalexina (Ceporex® Vet injectável) e metamizol magnésico (Nolotil®).

#### *v. Seguimento pós-cirúrgico*

À semelhança do caso clínico anteriormente descrito, a zona cirúrgica foi protegida através da realização de um penso, tendo sido renovado 3 dias após a realização da cirurgia e mantido durante 10 dias. Foi realizada cobertura antibiótica com cefixima (Tricef®) por um período de 8 dias, e terapêutica analgésica com metamizol magnésico (Nolotil®), mantida durante 4 dias. Os pontos de sutura foram removidos aos 10 dias pós-cirurgia. Não se verificaram quaisquer complicações pós-cirúrgicas, tendo o animal recuperado a funcionalidade total do membro nas duas primeiras semanas após a cirurgia.

O dígito foi enviado para análise histopatológica, cujo resultado revelou a presença de um hemangiopericitoma. O hemangiopericitoma é uma neoplasia maligna que raramente metastiza e que raramente é diagnosticada no dígito, mas que apresenta o inconveniente de recidivar com alguma frequência. Neste sentido, é aconselhável manter a vigilância do membro acometido, tendo sido esta a recomendação indicada ao dono. Até cerca de 6 meses após a realização da cirurgia, não se verificou qualquer recidiva, considerando-se que a cirurgia pode ter sido curativa.

### **4.3. Caso clínico 3 – “Laura”**

A Laura era uma cadela de raça Schnauzer gigante não ovariectomizada, de pelagem preta e com 8 anos de idade. Este caso clínico foi reportado por Luís et al. (2007) e é aqui exposto pelas suas particularidades e interesse no que respeita à variância do comportamento biológico de algumas neoplasias e das medidas terapêuticas adoptadas.

#### *i. Anamnese*

O estímulo iatrogénico consistiu na fractura recente de uma unha do membro posterior esquerdo.

## *ii. Exame físico*

O exame físico realizado confirmou a fratura da unha do dígito IV do membro posterior esquerdo, com concomitante inflamação dos tecidos da base da unha, o que motivava um ligeiro grau de claudicação no paciente.

## *iii. Abordagem terapêutica I*

Numa primeira abordagem, prescreveu-se desinfecção local com aplicação de iodopovidona (Betadine®), ácido fusídico (Fucidine pomada®) e clotrimazol (Canesten®), inicialmente sem penso e depois com protecção de penso. Foi realizada simultaneamente cobertura antibiótica com espiramicina associada a metronidazol (Stomorgyl®) e concomitante administração de enzimas proteolíticas (Onoprose®).

## *iv. Reavaliação clínica I*

Após o término da terapêutica anteriormente descrita, o paciente retornou ao IVP para ser reavaliado. Verificou-se que houve progressão da lesão, com alguma proliferação de tecidos a envolver a base da unha e com ulceração dos mesmos, existindo deformação do dígito. Desta forma, foi realizado um exame radiográfico que revelou destruição do tecido ósseo das duas últimas falanges, tendo sido proposto a amputação cirúrgica.

## *v. Abordagem terapêutica II*

Uma vez que houve progressão das lesões digitais, optou-se pela amputação cirúrgica como medida terapêutica. A amputação do dígito foi realizada pela articulação metatarsofalângica, sob anestesia geral. O protocolo anestésico é idêntico ao descrito para os casos clínicos anteriores, com a indução a ser realizada com tiopental sódico e a manutenção com isoflurano. A técnica cirúrgica foi idêntica à descrita para os casos clínicos 1 e 2.

## *vi. Seguimento pós-cirúrgico*

Durante 10 dias foi feita cobertura antibiótica com cefixima (Tricef®) e mantida protecção com penso. A recuperação cirúrgica e a cicatrização decorreram sem problemas e a funcionalidade do membro foi totalmente recuperada nas duas primeiras semanas pós cirurgia.

O dígito amputado foi enviado para análise histopatológica, não se tendo observado células neoplásicas.

*vii. Reavaliação clínica II*

Oito meses após a remoção do dígito afectado, a cadela regressa ao IVP. O exame físico não revelou recidiva local da lesão, mas foi possível identificar reacção ganglionar poplítea exuberante do mesmo membro.

*viii. Abordagem terapêutica III*

Foi prescrita terapêutica antibiótica e anti-inflamatória, a qual não permitiu controlar a reacção ganglionar identificada. Desta forma, procedeu-se à extirpação cirúrgica do linfonodos em causa, cujo exame anatomopatológico revelou um CEC.

*ix. Reavaliação clínica III*

Um mês e meio após a cirurgia descrita anteriormente (cerca de 10 meses após a apresentação inicial), houve uma recidiva exuberante com ulceração da massa na zona onde anteriormente se encontrava o linfonodo poplíteo.

*x. Exames complementares de diagnóstico*

Foi realizado um exame ecográfico abdominal e uma radiografia torácica, que não revelaram presença de metástases.

*xi. Abordagem terapêutica IV*

Foi proposto aos proprietários a amputação do membro, não tendo sido aceite pelos donos. Desta forma, recorreu-se à quimioterapia para tentar minimizar a evolução do processo neoplásico.

Foram realizadas sessões de tratamento com cisplatina (Faulplatin®) na dose de 50 mg/m<sup>2</sup> (dose recomendada de 25 a 70 mg/m<sup>2</sup>), diluindo-se este agente com administração de uma solução salina de NaCl a 0,9%, durante duas a três horas, em infusão contínua lenta (25 ml/kg/h), com intervalos de 21 dias. As reacções adversas da cisplatina incluem nefrotoxicidade (principal problema), mielosupressão, náuseas, vômitos, alterações electrolíticas, ototoxicidade, neurotoxicidade, hiperuricemia e reacções anafilácticas.

O protocolo terapêutico adoptado consistiu na administração de NaCl a 0,9% durante uma hora previamente à administração da diluição de cisplatina, tendo-se prolongado a administração da solução salina durante duas horas após o término da quimioterapia propriamente dita.

Tendo em conta as possíveis reacções adversas da cisplatina, foram feitos vários controlos sanguíneos laboratoriais. Durante todo o período de tratamento, não houve alteração da função renal. O vômito não foi constante em todas as sessões, tendo sido manifesto em duas delas, pelo que foi administrado metoclopramida (Primperan®). A perda de apetite não foi um dado expresso.

Após a segunda sessão de tratamento, foi constatável uma anemia ligeira ( $4,5 \times 10^{12}/L$ ) com anisocitose e hipocromasia, associada a baixos níveis de hemoglobina (9,3 a 11,6 g/dl) e diluição do hematócrito (entre 26,8 e 33,2%). Depois do terceiro tratamento, foi também detectado algum grau de leucopenia ( $2,94 \times 10^9/L$ ). Em nenhuma destas situações foi detectada trombocitopénia.

#### *xii. Reavaliação clínica IV*

No início do tratamento, o paciente apresentava uma massa de 6x5 cm, ulcerada, com exsudado purulento, quente, mole e dolorosa à palpação, localizada na região onde anteriormente estava localizado o linfonodo poplíteo. O animal evitava apoiar o membro, revelando algum desconforto no contacto com o solo. Após o segundo tratamento, verificaram-se melhorias significativas que se traduziram na redução da dimensão da massa tumoral (5x4 cm), que se tornou então dura, não exsudativa e sem dor à palpação. O terceiro tratamento não trouxe qualquer evolução, mantendo-se a situação estável. Após a quarta sessão de quimioterapia, houve novo aumento do volume da massa neoplásica (9x6 cm), acabando esta por ulcerar. Simultaneamente a estas alterações, registou-se uma degradação do estado geral do paciente, com prostração e evidente perda de peso. Adicionalmente, surgiu a nível cervical um outro nódulo, também este ulcerado e de crescimento rápido. A degradação rápida do estado geral do animal forçou o dono a optar pela eutanásia. O cadáver foi submetido a necropsia.

#### *xiii. Resultado da necropsia*

A necropsia revelou que o membro posterior esquerdo se apresentava edemaciado, com extensa lesão ulcerosa, de bordos irregulares, com localização na região poplíteica e de dimensão 9x6 cm. Ao corte, foi possível constatar áreas de necrose em continuidade com a referida lesão ulcerada. Registou-se igualmente uma formação subcutânea nodular a nível cervical. Os pulmões exibiam diversas formações nodulares dispersas pelos vários lobos, com diâmetros a variarem entre 1 e 4 cm. Também o baço apresentava uma formação nodular, com 1 cm de diâmetro, localizada na sua região central. Os linfonodos aórtico-lombares evidenciavam aumento de tamanho e consistência. Na região medular da glândula supra-renal esquerda observaram-se pequenas formações nodulares com um diâmetro de cerca de 3 mm.

Microscopicamente, demonstrou-se que a massa da região poplíteica e o nódulo cervical correspondiam a uma neoplasia maligna de natureza epitelial e diferenciação escamosa, exibindo marcado grau de atipia com anisocariose e anisocitose. No pulmão, linfonodos aórtico-lombares e supra-renal identificaram-se metástases da neoplasia carcinomatosa presente no membro posterior. A estrutura nodular esplénica correspondia a um foco de hiperplasia de tecido linfóide.

Concluindo, o exame anatomopatológico revelou a presença de um CEC bem diferenciado, já em fase de metastização.

## **5. Discussão**

O número de casos clínicos aqui reportados é estatisticamente pouco significativo, mas permitiu documentar e analisar devidamente as características clínicas e medidas terapêuticas associadas às neoplasias digitais.

As neoplasias dos dígitos constituem aproximadamente 12% de todas as alterações que ocorrem na unha e no leito ungueal (Vail & Withrow, 2007); desconhece-se qual a prevalência exacta das neoplasias digitais face ao total de neoplasias cutâneas, mas sabe-se que a sua prevalência é baixa. A prevalência obtida através dos dados recolhidos durante o estágio curricular, com uma duração de 6 meses, foi de 0,5%. A prevalência estimada para os 3 anos em que se realizou este estudo (média anual de 1210 canídeos assistidos no IVP) é de 0,17%. Trata-se, portanto, de uma patologia de rara incidência.

A maior parte das neoplasias identificadas neste estudo surge em animais de meia-idade a idosos, com excepção do histiocitoma. Mais especificamente, o CEC é mais prevalente entre os 6 e 10 anos, o melanoma surge entre os 9 e 13 anos de idade, o hemangiopericitoma apresenta maior incidência entre os 7 e 10 anos e o hemangiossarcoma cutâneo surge entre os 9 e 11 anos de idade, com o histiocitoma a ser, contrariamente, uma neoplasia mais frequente em animais jovens, com cerca de 50% dos casos a ocorrer em cães com menos de 2 anos (Scott et al., 2001). No entanto, o histiocitoma pode surgir em animais de qualquer idade, o que se comprova com o caso aqui explicitado, em que o paciente acometido apresenta 11 anos de idade.

Embora não exista predisposição de raça ou de sexo para o desenvolvimento de neoplasias de uma forma geral, os diversos tipos de neoplasias digitais apresentam as suas predisposições rácicas. Como já referido, o CEC é comum em animais de raças grandes com pelagem preta; é o que se verifica através deste estudo, uma vez que dois dos animais atingidos pertencem à raça Rottweiler e o terceiro caso é um Schnauzer gigante de pelagem preta. A análise que se possa fazer aos restantes diagnósticos é pouco sustentada, uma vez que apenas existe um caso registado para cada um deles. Ainda assim, a bibliografia confirma alguns dados aqui apresentados: o melanoma é frequente na raça Golden retriever e o histiocitoma surge com alguma frequência nos Retrievers de pêlo liso, como é o caso da raça Golden retriever. Contrariamente, o Cocker spaniel não é uma raça descrita como predisposta ao desenvolvimento de hemangiossarcoma cutâneo, sendo este prevalente sobretudo em raças como o Whippet, Bloodhound, Saluki e English pointer. O hemangiopericitoma surge sobretudo nas raças Boxer, Pastor alemão, Cocker spaniel, Springer spaniel, Irish setter, Husky siberiano, Fox terrier, Collie e Beagle, embora o caso clínico assistido no IVP se reporte a um canídeo de raça indeterminada. Ainda que não haja

um consenso global sobre se existe ou não predisposição de sexo em certas neoplasias digitais, a maior parte dos relatos referidos na bibliografia indicam que não existe evidente predisposição de género sexual em qualquer das neoplasias aqui abordadas.

O conjunto de sinais clínicos evidenciados pelos pacientes assistidos no IVP com diagnóstico de neoplasia digital é bastante clássico, estando amplamente descrito na bibliografia. Os sinais clínicos mais frequentes são a presença de uma massa a nível do dígito e claudicação, embora esta última surja com maior frequência associada a alterações da unha.

O sinal que melhor define a presença de uma hipotética neoplasia digital é sem dúvida a presença de um nódulo ou massa com sede no dígito. No entanto, a apresentação clínica das neoplasias digitais pode não se manifestar inicialmente com a presença de uma massa. Pelo contrário, pode ser precedida por fractura ou destruição da unha, como evidenciado pelo caso clínico 1, desenvolvendo-se então uma massa como consequência a este facto.

A ulceração do dígito é também uma observação comum. Pode seguir-se ao surgimento do nódulo digital, como consequência da evolução do processo neoplásico, ou acompanhar o processo inflamatório decorrente de alterações da unha. A ulceração do dígito tem, inversamente, consequências sobre a unha (e leito ungueal): é responsável pela sua deformação e, eventualmente, destruição. Uma outra consequência da ulceração do dígito é a paroníquia. Deste facto, pode decorrer um diagnóstico errado de paroníquia crónica ou osteomielite, uma vez que as neoplasias digitais são frequentemente diagnosticadas inicialmente como uma infecção do tecido subungueal, sobretudo devido à existência de ulceração, com concomitante inflamação do dígito e possível infecção secundária. Nestes casos, a presença de um nódulo ou massa digital nem sempre é facilmente constatável, dificultando, e muitas vezes atrasando, o diagnóstico.

A claudicação, à semelhança da presença de uma massa visível, é um dos principais sinais de neoplasia digital. A claudicação está associada com maior frequência a casos em que se verificam alterações da unha, sobretudo a sua fractura, uma vez que se trata de um processo doloroso, sendo que a própria zona digital é naturalmente muito sensível. Este facto pode ser constatado pelos exemplos fornecidos pelos cães n.º 5, 6 e 7, em que a claudicação surge associada à fractura ou destruição da unha. No entanto, a presença de uma massa digital, mesmo não sendo dolorosa, pode causar incómodo ao paciente.

Um aspecto muito importante a explorar no exame físico de um animal com uma potencial neoplasia do dígito é a dimensão dos linfonodos regionais, tal como se efectuou para todos os casos aqui expostos. O aumento de tamanho dos linfonodos regionais pode traduzir uma dispersão do processo neoplásico, sendo indicador de uma neoplasia de comportamento agressivo e com pior prognóstico. Adicionalmente, a linfadenopatia surge regularmente em processos mais avançados. É o que sucede no cão n.º 5, tendo-se verificado, durante o exame físico, tumefacção do linfonodo poplíteo. Nestes casos, é aconselhável a realização

de uma PAAF ganglionar, adicionalmente à análise histopatológica da massa digital. Ainda que este conjunto de sinais seja descrito como clássico quando se aborda a questão da presença de uma neoplasia digital, é importante reter que estes mesmos sinais estão também presentes em processos infecciosos ou inflamatórios, não sendo, portanto, patognomónicos.

A radiografia tem utilidade diagnóstica nas neoplasias digitais, uma vez que este processo neoplásico causa frequentemente lise óssea dos dígitos envolvidos. A lise óssea decorre da invasão do tecido ósseo (metacarpo ou metatarso) pelo tecido neoplásico e pode ser observável por radiografia. Ainda que a lise óssea não seja patognomónica da presença de um processo neoplásico, é no mínimo altamente sugestiva, uma vez que, como referido anteriormente, cerca de 75% dos tumores digitais primários resultam em lise óssea. É o que se verifica no cão n.º 7, uma vez que se recorreu à radiografia para averiguar a possível causa da presença de uma massa digital.

A abordagem terapêutica tem essencialmente dois níveis: abordagem inicial, com prescrição de antibioterapia e desinfecção local com solução anti-séptica, e componente curativa, normalmente por excisão cirúrgica. A abordagem inicial com antibioterapia e desinfecção local refere-se sobretudo às situações em que existe ulceração do dígito e paroníquia, como relatado no caso clínico 1. O objectivo destas medidas terapêuticas visa limitar o processo infeccioso em curso ou preveni-lo, impedindo que a lesão digital progrida.

Tendo em conta a possível natureza neoplásica das massas digitais observadas, a medida terapêutica aplicada foi a amputação cirúrgica. A amputação cirúrgica pode realizar-se a dois níveis: a nível da articulação interfalângica ou a nível da articulação metacarpofalângica/metatarsofalângica. No IVP, realiza-se a amputação pela articulação metacarpofalângica/metatarsofalângica, uma vez que garante a excisão completa do dígito e não tem consequências funcionais. A cirurgia de amputação é de facto a abordagem terapêutica mais segura e com maior potencial de cura, uma vez que garante a eliminação do processo neoplásico com margens de segurança adequadas. Além disso, a remoção cirúrgica do dígito permite o seu diagnóstico, obtendo-se uma amostra que será sujeita a histopatologia. Nos sete casos de neoplasia digital acima referidos, foi esta a medida adoptada.

Relativamente às amputações digitais, para além da remoção de massas suspeitamente neoplásicas, estão indicadas em fracturas cominutivas severas, fracturas intra-articulares, entorses crónicas, luxações irreparáveis, lesões de cisalhamento graves, infecções crónicas (de etiologia bacteriana e fúngica) e doença degenerativa articular (Fossum et al., 2007; Probst & Millis, 2003). O motivo da amputação determina o nível de amputação (Probst & Millis, 2003). A ressecção mais radical está indicada em processos infecciosos e neoplásicos. A amputação metacarpofalângica ou mais alta é preferível nestes casos, enquanto a amputação a nível da articulação interfalângica proximal ou distal pode ser



adequada para processos degenerativos ou traumáticos (Probst & Millis, 2003). Os princípios cirúrgicos são idênticos independentemente do nível de amputação (Probst & Millis, 2003). A amputação pela articulação interfalângica não está indicada para processos neoplásicos (Probst & Millis, 2003).

O prognóstico é geralmente bom quando se remove apenas um dígito. A claudicação pode surgir nos casos em que se remove mais do que dois dígitos ou quando se removem os dígitos III e IV, uma vez que são os dígitos que suportam maior peso. Outra causa de claudicação decorre do impacto entre o remanescente ósseo do dígito e o solo, especialmente quando se remove o dígito III e IV; este tipo de claudicação resolve-se procedendo à ressecção desse remanescente.

Nos casos em que se verifica envolvimento dos linfonodos regionais, existindo já dispersão do processo neoplásico, poderá ser aconselhável realizar a amputação de membro. No entanto, há que ter em consideração se o animal é um candidato adequado à amputação e, sobretudo, é muito importante determinar a disponibilidade dos donos, uma vez que a decisão final caberá sempre a estes. Um animal obeso ou com um processo articular degenerativo no membro contralateral não será um candidato ideal à cirurgia de amputação. Caso fosse o membro anterior a ser amputado, a amputação deveria ser feita por remoção da escápula, uma vez que é mais fácil e rápida que a desarticulação do ombro (Probst & Millis, 2003). Se a escápula é mantida em animais de pêlo curto, a atrofia muscular acentua as proeminências ósseas da escápula, que do ponto visto estético poderá não ser aceitável para alguns donos (Probst & Millis, 2003). No membro posterior, a amputação a nível da coxa deixa um coto que protege os órgãos genitais masculinos e é mais fácil realizar que a desarticulação da anca (Probst & Millis, 2003). Em todo o caso, é aconselhável realizar a amputação com margens cirúrgicas adequadas e suficientemente proximal no membro para evitar-se criar um coto pendente e sem utilidade (Probst & Millis, 2003).

O caso clínico 3 (“Laura”) remete para a existência de outras medidas terapêuticas que são necessárias adoptar quando a cirurgia inicial não tem efeitos curativos. De facto, este efeito curativo está intimamente dependente da natureza do tumor presente e do seu comportamento biológico. A bibliografia refere outras medidas adjuvantes à cirurgia, sobretudo a quimioterapia e a radioterapia. A radioterapia não está, até ao momento, disponível em Portugal, pelo que não é uma solução muito viável. A quimioterapia também tem as suas limitações, uma vez que frequentemente é ineficaz do ponto de vista curativo, tendo, na maioria das vezes, um objectivo paliativo, tal como aconteceu no caso clínico 3. Desta forma, é necessário recorrer, por vezes, a medidas mais drásticas quando o processo neoplásico reincide ou metastiza. A amputação de membro é a medida mais eficaz quando se pretende abordar situações desta natureza, mas apresenta vários inconvenientes: é uma cirurgia difícil de aceitar por parte dos donos, considerando-a inaceitável do ponto de vista estético, ou mesmo funcional; por outro lado, do ponto de vista médico nem sempre é

exequível, uma vez que nem todos os animais são candidatos adequados (Probst & Millis, 2003).

De forma a garantir a melhor prestação de cuidados médicos, deve-se considerar qualquer alteração dos dígitos que envolva lesões proliferativas, ulcerativas, envolvendo ou não o tecido subungueal, como potencialmente neoplásica. Deve-se apostar no diagnóstico precoce, uma vez que a actuação médica, sobretudo por intermédio de amputação digital, garante maiores probabilidades de sucesso quando realizada numa fase inicial do processo neoplásico. A metastização, não sendo frequente nas neoplasias digitais, é um factor a ter em conta. A quimioterapia, ainda que muitas vezes ineficaz do ponto de vista de remissão completa do tumor, pode atrasar a sua evolução, devendo ser utilizada o mais precocemente possível por forma a garantir maiores margens de sucesso, mesmo quando o objectivo é meramente paliativo.

No sentido de identificar as neoplasias digitais que acometem os canídeos, foi realizado um estudo baseado no registo histórico do Laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UTL, procurando-se determinar as neoplasias digitais registadas apenas em cães e avaliar qual a sua prevalência. Os resultados revelaram, por ordem decrescente de prevalência, as seguintes neoplasias digitais: CEC, melanoma, hemangiopericitoma, histiocitoma e mastocitoma, sendo que o hemangiossarcoma, osteossarcoma e fibroma apresentaram igual prevalência e o menor valor estatístico. O CEC é sem dúvida a neoplasia digital mais frequente, seguida pelo melanoma, e este estudo confirmou esse facto. No entanto, o hemangiopericitoma revelou-se a terceira neoplasia mais frequente, o que constitui um dado novo, não só pela sua prevalência elevada, como também pela sua identificação a nível digital, uma vez que não surge descrita nos diversos estudos consultados. O histiocitoma, ao ser a quarta neoplasia que com maior frequência afecta o dígito, também constitui um novo dado, uma vez que seria de esperar um valor estatístico muito inferior ao registado. A prevalência dos restantes tumores encontra-se dentro do esperado. Contudo, deve-se ter em conta o reduzido tamanho da amostra, que poderá sobrestimar as diferentes prevalências. Seria necessário um estudo com uma amostra substancialmente superior para determinar com maior exactidão a frequência relativa de cada tumor digital.

As neoplasias digitais são, de facto, muito raras. As diferentes neoplasias digitais foram então caracterizadas quanto à sua etiologia, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Todas elas partilham o facto de a sintomatologia ser muito semelhante entre si, independentemente de se tratar de um processo benigno ou maligno. Embora não seja um factor limitante ao diagnóstico, este só pode ser obtido por histopatologia e, mais recentemente, através de imunohistoquímica. A citologia poderá constituir uma primeira abordagem ao diagnóstico, mas este deverá ser baseado na análise anatomopatológica, tendo a vantagem de fornecer mais informação. As técnicas imunohistoquímicas têm ganho cada vez mais um papel preponderante no diagnóstico das neoplasias cutâneas, facto confirmado pela vasta e recente produção de artigos científicos baseados nestas técnicas, mas ainda estão longe de serem utilizadas como método de diagnóstico rotineiro. Outro dado comum às diversas neoplasias digitais é a abordagem terapêutica, muito apoiada na cirurgia. De facto, esta parece ser a terapêutica que com maior frequência produz um efeito curativo. A quimioterapia e a radioterapia continuam a ser as principais terapêuticas alternativas e adjuvantes, mas raramente produzem total remissão tumoral, acabando, muitas vezes, por serem utilizadas com objectivos paliativos. A radioterapia, por não existir em Portugal, limita ainda mais a intervenção médica.

Para sistematizar todos os dados referentes às características clínicas e abordagem terapêutica das neoplasias digitais descritas, procurou-se identificar os casos clínicos que

foram assistidos no IVP. Pretendeu-se, sobretudo, compreender a abordagem médica e identificar os diversos passos a tomar na construção do diagnóstico e na tomada de decisão terapêutica. Uma vez mais, constatou-se que os sinais são muito semelhantes entre as diferentes neoplasias e que a cirurgia é a principal arma terapêutica, sendo um recurso mesmo na ausência de informação histopatológica. O objectivo curativo que a cirurgia possa produzir está, em parte, dependente da natureza do tumor e do seu comportamento biológico.

É preciso referir que este tema está pobremente estudado e divulgado. Apenas o CEC e o melanoma estão bem caracterizados quanto à sua variante subungueal. As restantes neoplasias nunca são descritas, pelo menos com satisfatório detalhe, sobre o seu comportamento enquanto tumor do dígito.

## Bibliografia

---

- Al-Dissi, A.N., Haines, D.M., Singh, B. & Kidney, B.A. (2007). Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor associated with tumor cell proliferation in canine cutaneous Squamous cell carcinomas and trichoepithelioma. *Veterinary Pathology*, 44, 823-830.
- Alexander, A.N., Huelsmeyer, M.K., Mitzey, A., Dubielzig, R.R., Kurzman, I.D., MacEwen, E.G. & Vail, D.M. (2006). Development of an allogeneic whole-cell tumor vaccine expressing xenogeneic gp100 and its implementation in a phase II clinical trial in canine patients with malignant melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 55, 433–442.
- Avallone, G., Helmbold, P., Caniatti, M., Stefanello, D., Nayak, R.C. & Roccabianca, P. (2007). The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: Morphologic, phenotypic and clinical characterization. *Veterinary Pathology*, 44, 607-620.
- Baines, S.J., McInnes, E.F. & McConnel, I. (2008). E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytomas. *The Veterinary Record*, 162(16), 509-513.
- Bolon, B., Mays, M.B.C. & Hall, B.J. (1990). Characteristics of canine melanomas and comparison of histology and DNA ploidy to their biologic behavior. *Veterinary Pathology*, 27, 96-102.
- Bregman, C.L., Hirth, R.S., Sundberg, J.P. & Christensen, E.F. (1987). Cutaneous neoplasms in dogs associated with canine oral papillomavirus vaccine. *Veterinary Pathology*, 24, 477-487.
- Burk, R.L. & Feeney, D.A. (2003). *Small Animal Radiology and Ultrasonography: A diagnostic atlas and text*. (2nd ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier Science.
- Couto, C.G. (2011a). Mast cell tumors in dogs and cats. In: *VII Congresso de Oncologia, Hospital Veterinário Montenegro, Santa Maria da Feira, Portugal, Fevereiro de 2011* [Recurso electrónico].
- Couto, C.G. (2011b). What's new in treatment of bone tumors?. In: *VII Congresso de Oncologia, Hospital Veterinário Montenegro, Santa Maria da Feira, Portugal, Fevereiro de 2011* [Recurso electrónico].

- Craig, A.C., Mackin, A.J. & Henry, C.J. (2000). *Treatment of canine hemangiosarcoma: 2000 and beyond*. Journal of Veterinary Internal Medicine, 14(5), 479-485.
- Dennis, R., Kirberger, R.M., Barr, F. & Wrigley, R.H. (2010). *Handbook of small animal radiology and ultrasound: Techniques and differential diagnoses*. (2nd ed.). Churchill Livingstone Elsevier.
- Dernell, W.S. (2003). Limb-sparing surgery for dogs with bone neoplasia. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of small animal surgery*. (3rd ed.). (pp. 2272-2284). Philadelphia: Saunders, Elsevier Science.
- Dernell, W.S. (2005). Treatment of mast cell tumors and soft tissue sarcomas. *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference Jan. 8-12, 2005, Orlando, Florida*.  
Acedido em Abr. 12, 2011, disponível em:  
[www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/256.pdf?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/256.pdf?LA=1)
- Dernell, W.S., Ehrhart, N.P., Straw, R.C. & Vail, D.M. (2007). Tumors of the skeletal system. In *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology*. (4th ed.). (pp. 540-582). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Fernandez, N.J., West, K.H., Jackson, M.L. & Kidney, B.A. (2005). Immunohistochemical and histochemical stains for differentiating canine cutaneous round cell tumors. *Veterinary Pathology*, 42, 437-445.
- Fossum, T.W.; Hedlund, C.S.; Johnson, A.L.; Schulz, K.S.; Seim, H.B.; Willard, M.D., Bahr, A. & Carrol, G.L.. (2007). *Small animal surgery*. (3rd ed.). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Fulmer, A.K. & Mauldin, G.E. (2007). Canine histiocytic neoplasia: An overview. *The Canadian Veterinary Journal*, 48, 1041-1050.
- Garzotto, C. & Berg, J. (2003). Musculoskeletal system. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of small animal surgery*. (3rd ed.). (pp. 2460-2473). Philadelphia: Saunders, Elsevier Science.
- Goldschmidt, M.H., Dunstan, R.W., Stannard, A.A., von Tschamer, C., Walder, E.J. & Yager, J.A. (1998). *Histological classification of mesenchymal tumors of epithelial and*

*melanocytic tumors of the skin of domestic animals* (Second Series, Vol. 3). Washington DC: World Health Organization.

Goldschmidt, M.H. & Hendrick, M.J. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals*. (4th ed.). (pp. 45-117). Iowa: Iowa State Press.

Goldschmidt, M.H. & Shofer, F.S. (1992). *Skin tumors of the dog and cat*. Oxford: Pergamon.

Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J. & Affolter, V.K. (2005). *Skin diseases of the dog and cat: Clinical and histopathologic diagnosis*. (2nd ed.). Oxford: Blackwell Science Ltd, Blackwell Publishing.

Handharyani, E., Ochiai, K., Kadosawa, T., Kimura, T. & Umemura, T. (1999). Canine hemangiopericytoma: An evaluation of metastatic potential. *Veterinary Pathology*, 11, 474-478.

Hargis, A.M. & Ginn, P.E. (2007). The Integument. In M.D. McGavin & J.F. Zachary (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. (4th Ed.). (pp. 1107-1262). USA: Mosby.

Hargis, A.M., Ihrke, P.J., Spangler, W.L & Stannard, A.A. (1992). A retrospective clinicopathologic study of 212 dogs with cutaneous hemangiomas and hemangiosarcomas. *Veterinary Pathology*, 29, 316-328.

Hendrick, M.J., Mahaffey, E.A., Moore, F.M., Vos, J.H. & Walder, E.J. (1998). *Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals* (Second Series, Vol. 2). Washington DC: World Health Organization.

Henry, C.J., Brewer Jr, W.G., Whitley, E.M., Tyler, J.W., Ogilvie, G.K., Norris, A., Fox, L.E., Morrison, W.B., Hammer, A., Vail, D.M. & Berg, J. (2005). Canine digital tumors: A veterinary cooperative oncology group retrospective study of 64 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19 (5), 720-724.

Hnilica, K.A. (Ed.) (2011). *Small animal dermatology: A color atlas and therapeutic guide*. (3rd ed.). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Johnson, A.L. & Dunning, D. (2005). *Atlas of orthopedic surgical procedures of the dog and cat*. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

- Kang, S.-K., Park, N.-Y., Cho, H.-S. , Shin, S.-S. , Kang, M.-I. , Kim, S.-K., Hyun, C., Park, I.-C., Kim, J.-T. , Jeong, C., Park, S.-H., Park, S.-J., Jeong, J.-H., Kim, Y.-J. , Ochiai, K., Umemura, T. & Cho, K.-O. (2006). Relationship between DNA ploidy and proliferative cell nuclear antigen index in canine hemangiopericytoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18, 211-214.
- Kirpensteijn, J., Kik, M., Rutteman, G.R. & Teske, E. (2002). Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. *Veterinary Pathology*, 39, 240-246.
- Koenig, A., Bianco, S.R., Fosmire, S., Wojcieszyn, J. & Modiano, J.F. (2002). Expression and significance of p53, Rb, p21/waf-1, p16/ink-4a, and PTEN tumor suppressors in canine melanoma. *Veterinary Pathology*, 39, 458–472.
- Kusewit, D.F. & Rush, L.J. (2007). Neoplasia and tumor biology. In M.D. McGavin & J.F. Zachary (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. (4th Ed.). (pp. 253-298). USA: Mosby.
- Luís, J.P.S., Carvalho, A.P., Ferreira, R.L., Vale, A.S., Almeida, B., Abreu, A., Pais, E. & Pissarra, R. (2007). Uso da cisplatina num caso de metastização de carcinoma espinocelular de um dígito em schnauzer gigante de pelagem preta. *O Médico Veterinário*, 93, 3-8.
- Manley, C.A., Leibman, N.F., Wolchok, J.D., Rivière, I.C., Bartido, S., Craft, D.M. & Bergman, P.J. (2011). Xenogeneic murine tyrosinase DNA vaccine for malignant melanoma of the digit of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 94-99.
- Mayer, M.N. (2006). Radiation therapy for canine mast cell tumors. *The Canadian Veterinary Journal*, 47, 263-265.
- McSporran, K.D. (2009). Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*, 46, 928-933.
- Modiano, J.F., Ritt, M.G. & Wojcieszyn, J. (1999). The molecular basis of canine melanoma: Pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 163-174.



- Moore, P.F., Schrenzel, M.D., Affolter, V.K., Olivry, T. & Naydan, D. (1996). Canine cutaneous histiocytoma is an epidermotropic langerhans cell histiocytosis that expresses CD1 and specific f32-Integrin molecules. *American Journal of Pathology*, 148(5), 1699-1708.
- Morris, J. & Dobson, J. (Eds.) (2001). *Small Animal Oncology*. Oxford: Blackwell Science.
- Morris, J.S., McInnes, E.F., Bostock, D.E., Hoather, T.M. & Dobson, J.M. (2002). Immunohistochemical and histopathologic features of 14 malignant fibrous histiocytomas from flat-coated Retrievers. *Veterinary Pathology*, 39, 473–479.
- Mullins, M.N., Dernell, W.S., Withrow, S.J., Ehrhart, E.J., Thamm, D.H. & Lana, S.E. (2006). Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(1), 91-95.
- Murakami, Y., Tateyama, S., Rungsipipat, A., Uchida, K. & Yamaguchi, R. (2000). Immunohistochemical analysis of cyclin A, cyclin D1 and p53 in mammary tumors, squamous cell carcinomas and basal cell tumors of dogs and cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62(7), 743-750.
- Northrup, N. & Gieger, T. (2010). Tumors of the skin, subcutis, and other soft tissues. In C.J. Henry & M.L. Higginbotham (Eds.), *Cancer management in small animal practice*. (pp. 299-332). Missouri: Saunders Elsevier.
- Pérez, J., Bautista, M.J., Rollón, E., Lara, F.C.-M., Carrasco, L. & de las Mulas, J.M. (1996). Immunohistochemical characterization of hemangiopericytomas and other spindle cell tumors in the dog. *Veterinary Pathology*, 33, 391-397.
- Probst, C.W. & Millis, D.L. (2003). Carpus and Digits. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of small animal surgery*. (3rd ed.). (pp. 1974-1988). Philadelphia: Saunders, Elsevier Science.
- Rassnick, K.M., Bailey, D.B., Flory, A.B., Balkman, C.E., Kiselow, M.A., Intile, J.L. & Autio, K. (2008). Efficacy of vinblastine for treatment of canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1390-1396.

- Romansik, E.M., Reilly, C.M., Kass, P.H., Moore, P.F. & London, C.A. (2007). Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 44, 335–341.
- Sabattini, S. & Bettini, G. (2009). An immunohistochemical analysis of canine haemangioma and haemangiosarcoma. *The Journal of Comparative Pathology*, 140, 158-168.
- Schultheiss, P.C. (2004). A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16, 522-526.
- Schultheiss, P.C. (2006). Histologic features and clinical outcomes of melanomas of lip, haired skin, and nail bed locations of dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18, 422-425.
- Scott, D.W., Miller, Jr., W.H., Griffin, C.E. (2001). Neoplastic and non-neoplastic tumors. In *Muller & Kirk's Small animal dermatology*. (6th ed.). (pp. 1236-1414). Philadelphia: Saunders.
- Selting, K.A. (2006). Recent advances in mast cell tumors. *Proceeding of the North American Veterinary Conference Jan. 7-11, 2006, Orlando, Florida*. Acedido em Abr. 12, 2011, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2006/SAE/288.asp?LA=1>
- Simon, D. (2006). Current therapy for mast cell tumors. *Proceeding of the North American Veterinary Conference volume 20 Jan. 7-11, 2006, Orlando, Florida*. Acedido em Abr. 12, 2011, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2006/SAE/291.asp?LA=1>
- Smedley, R.C., Spangler, W.L., Esplin, D.G., Kitchell, B.E., Bergman, P.J., Ho, H.-Y., Bergin, I.L. & Kiupel, M. (2011). Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: A comparative review of the literature and goals for future investigation. *Veterinary Pathology*, 48, 54-72.
- Smith, S.H., Goldschmidt, M.H. & MacManus, P.M. (2002). A comparative review of melanocytic neoplasms. *Veterinary Pathology*, 39, 651-678.

- Stanclift, R.M. & Gilson, S.D. (2008). Evaluation of neoadjuvant prednisone administration and surgical excision in treatment of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(1), 53-62.
- Taylor, F., Gear, R., Hoather, T. & Dobson, J. (2009). Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumors: 21 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 50(6), 284-289.
- Thamm, D.H. & Vail, D.M. (2007). Mast cell tumors. In *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology*. (4th ed.). (pp. 402-424). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Thamm, D.H., Turek, M.M. & Vail, D.M. (2006). Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 Cases. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 68(6), 581–587.
- Vail, D.M. & Withrow, S.J. (2007). Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology*. (4th ed.). (pp. 375-401). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Veterinary Society of Surgical Oncology. *Digit Tumors*. Acedido em Out. 2, 2011, disponível em: [http://www.vssso.org/Digit\\_Tumors.html](http://www.vssso.org/Digit_Tumors.html)
- Warren, A.L. & Summers, B.A. (2007). Epithelioid variant of hemangioma and hemangiosarcoma in the dog, horse, and cow. *Veterinary Pathology*, 44, 15-24.
- Webster, J.D., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Miller, R.A., Kaneene, J.B. & Kiupel, M. (2007). Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: Associations with c-KIT and its role in prognostication. *Veterinary Pathology*, 44, 298–308.
- Weisbrode, S.E. (2007). Bone and joints. In M.D. McGavin & J.F. Zachary (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. (4th Ed.). (pp. 1041-1106). USA: Mosby.
- Wobeser, B.K., Kidney, B.A., Powers, B.E., Withrow, S.J., Mayer, M.N., Spinato, M.T. & Allen, A.L. (2007). Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated canine digits submitted to multiple veterinary diagnostic laboratories. *Veterinary Pathology*, 44, 355–361.

- Woldemeskel, M. & Rajeev, S. (2010). Mast cells in canine cutaneous hemangioma, hemangiosarcoma and mammary tumors. *Veterinary Research Communications*, 34, 153–160.
- Wu, H., Hayashi, T. & Inoue, M. (2004). Immunohistochemical expression of p27 and p21 in canine cutaneous mast cell tumors and histiocytomas. *Veterinary Pathology*, 41, 296-299.

## Anexos

### Anexo I – Dados utilizados para a elaboração do estudo retrospectivo das diferentes neoplasias digitais.

RAÇA	IDADE	SEXO	DIGITO	MEMBRO	DIAGNÓSTICO
Rottweiler	8	Fêmea		MPD	Inconclusivo
Schnauzer	8	Macho	III	MAD	CEC
Pastor Alemão	8	Macho		MAD	CEC
Indeterminado	10	Macho		MAD	CEC
Pastor Alemão	11	Macho		MAE	CEC
Serra da Estrela	7	Fêmea		MAD	CEC
Cocker	12	Macho	IV	MAE	Hemangiossarcoma
Rottweiler	10	Fêmea		MAD	CEC
Golden Retriever	7	Macho	II	MAD	Melanoma
Sharpei	12	Macho	III	MAE	Histiocitoma
Rottweiler		Macho	II	MPE	CEC
Rottweiler	9	Macho	I	MAE	CEC
Caniche	16	Macho	V	MAE	Melanoma
Labrador	12	Macho	V	MAE	Melanoma
Indeterminado	15	Macho	I	MAE	Hemangiopericitoma
Rottweiler	10	Macho	I	MAE	CEC
Indeterminado	12	Fêmea	IV	MAE	Osteossarcoma
Cocker	11	Fêmea	III	MPE	Melanoma
Labrador	7	Macho	III	MAD	Fibroma
Labrador	13	Macho		MPE	Melanoma
Bull Terrier	1	Macho	III	MAE	Histiocitoma
Indeterminado	14	Macho	II	MAD	Hemangiopericitoma
Rottweiler	10	Macho		MAD	CEC
Schnauzer		Macho			CEC
Indeterminado	10	Macho	IV	MAD	Hemangiopericitoma
Caniche	1	Macho	V	MAD	Histiocitoma
Boxer	5	Macho	IV + V		Mastocitoma
Cocker	12	Fêmea		MAE	Melanoma
Indeterminado	14	Fêmea	I	MAD	Hemangiopericitoma
Cão d'Água	16	Fêmea	II	MAD	CEC
Setter	10	Macho	IV	MAD	Melanoma
Boxer	10	Macho		MPE	CEC
Labrador	8		I		CEC
Rottweiler	5	Macho	III	MAD	Melanoma
Dogue Alemão	6	Fêmea	II	MAD	Hemangiopericitoma
Cão d'Água	9	Macho			CEC
Rottweiler	11	Fêmea	III	MAD	Melanoma
Rottweiler	9	Macho	II	MPE	Histiocitoma
Boxer	12	Fêmea		MPD	Mastocitoma